

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

GAYET Michel

Né le 22 Mars 1931 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 1961

CONSIDÉRATIONS
SUR LES HYPOTHYROÏDIES

Président : Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : GAYET

Prénom : MICHEL

Date de soutenance : 5 juin 1961.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétés par le Service de la Bibliothèque)

GAYET (Michel). — Considérations sur les Hypothyroïdies. — Paris, Imp. R. Foulon, 1961, in-8°, 80 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

GAYET (Michel). — Considérations sur les Hypothyroïdies. — Paris, Imp. R. Foulon, 1961, in-8°, 80 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

GAYET (Michel). — Considérations sur les Hypothyroïdies. — Paris, Imp. R. Foulon, 1961, in-8°, 80 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

GAYET (Michel). — Considérations sur les Hypothyroïdies. — Paris, Imp. R. Foulon, 1961, in-8°, 80 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

GAYET Michel

Né le 22 Mars 1931 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 1961

CONSIDÉRATIONS
SUR LES HYPOTHYROÏDIES

Président : Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON



IMPRIMERIE
R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel).	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel).	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin	N...
Hôtel-Dieu.	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales.	Pitié.
	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine
	GOSSET (J.)
	Salpêtrière.
	MOULONGUET (P.)
	Tenon.
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).	GAUDART - D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec).	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades).	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).	DECOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N...
Boucicaut.	LENÈGRE (J.)
Broussais.	SOULIÉ (P.)
Cochin.	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	Cochin.
	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu.
	BARIÉTY (M.)
	Pitié.
	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.
	KOURILSKY (R.)

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DE GENNES (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Baudelocque	MERGER (R.)
{ Foch (Suresnes)	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	N...
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	N...
Clinique urologique (Cochin)	GIROUD (A.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
» (Prof. à titre personnel)	DE SÈZE (S.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	VERNE (J.)
Histologie	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
» (Prof. à titre personnel)	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	PIÉDELÈVRE (R.)
Médecine légale	FASQUELLE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	GALLIARD (H.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
» (Prof. à titre personnel)	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
» (Prof. à titre personnel)	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie expérimentale et comparée	MILLIEZ (P.)
Pathologie médicale	TURIAF (F.)
Pathologie respiratoire	BOUDIN (G.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
» (Prof. à titre personnel)	BINET (L.)
Physiologie	BARCETON (D.)
» (Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
» (Prof. à titre personnel)	LEPAGE (F.)
Physiologie et pathologie obstétricale	DOGNON (A.)
Physique médicale	DJOURNO (A.)
» (Prof. à titre personnel)	DESCREZ (H.)
Radiologie médicale	LÉGER (L.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CONTE (M.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.)	Anatomie	BUSSER (F.)
	{ COUNAUD (C.)	pathologique ..	GOUGOU (Ch.)
	{ OLIVIER (G.)		ORCEL (L.)
Anatomie	{ GAUTHIER-VILLARS		PAILLAS (J.)
pathologique .. .	{ (M ^{lle} P.) pr. s. ch.	Anesthésiologie ..	VOURC'H (G.)

MM.

Bactériologie.	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports.	PLAS (F.)
Carcinologie.	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie . . .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie.	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie.	CORNET (A.)
Hygiène.	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (M ^{me} L.)
Maladies infectieuses.	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail.	ALBAHARY (C.)
Neurologie.	LHERMITTE (F.)
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique.	{ MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie. . . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.)
Pathologie chirurgicale. . . .	{ DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)

MM.

Pathologie chirurgicale.	{ LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale. . . .	{ GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHEL (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PÉQUIGNOT (H.) <i>pr. s. ch.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture.	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie. . . .	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale.	{ GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> <i>pr. s. ch.</i> KELLERSHOHN
Pneumo- Phtisiologie.	KREIS (B.)
Psychiatrie.	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Stomatologie.	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Thérapeutique. . . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie.	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Anatomie.	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale. . .	{ ABOULKER (P.)	Clinique ophtalmologique {	DESIGNES (P.) OFFRET (G.) MADURO (R.)
	AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i>		
	HUGUIER (J.)		
	OLIVIER (C.)		
	PADOVANI (P.)		
	POILLEUX (F.)		
Clinique médicale.	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique et puériculture. .	LAPLANE (R.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
	DOMART (A.)	Clinique urologique.	KUSS (R.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBER (P.)	Médecine légale. . .	GAULTIER
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.. . . .	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale.	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté.	M. LENA (J.)
Secrétaires.	{ M ^{me} BEURLAND (H.)
	{ M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef.	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur.	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires.	{ M ^{mes} CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ M ^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES GRANDS PARENTS

A MON PERE, A MA MERE

*Qu'ils trouvent dans cette thèse où je suis
arrivé grâce à eux, le faible témoignage
de ma profonde affection, de ma fidèle
reconnaissance pour tous les sacrifices que,
pour moi et pendant des années, ils se sont
imposés.*

A MA FEMME

A MES ENFANTS

SYLVIE, FLORENCE et VINCENT

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON

Professeur de la Chaire de Chirurgie Médicale à l'Hôpital Cochin

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE MEZIERES

MONSIEUR LE DOCTEUR LETAILLEUR
MONSIEUR LE DOCTEUR HARLY
MONSIEUR LE DOCTEUR PETEL
MONSIEUR LE DOCTEUR LECHEVALLIER
MONSIEUR LE DOCTEUR DELHAYE
MONSIEUR LE DOCTEUR PIET
MONSIEUR LE DOCTEUR NOEL
MONSIEUR LE DOCTEUR GAYET

*Je leur dois une très grande reconnaissance
autant pour l'enseignement qu'ils m'ont pro-
digué que pour les preuves d'amitié qu'ils
m'ont toujours témoignées.*

*Qu'ils me permettent de leur exprimer ici
mon respectueux attachement.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE REIMS ET DE PARIS

Avant-Propos

Durant ces dix dernières années, de remarquables progrès ont été enregistrés dans le domaine de la physiologie et de la biochimie du corps thyroïde. Les moyens modernes d'investigation utilisant les molécules marquées nous ont permis de pénétrer plus avant dans le mécanisme de la sécrétion, du catabolisme et de l'utilisation tissulaire des hormones thyroïdiennes.

Il n'est pas douteux que les techniques actuelles d'exploration élargissent le cadre des hypothyroïdies primitives ou secondaires et permettent ainsi une meilleure connaissance des cas frontières. L'insuffisance thyroïdienne était considérée il y a quelques années encore comme une affection bien délimitée dont le traitement, aux résultats brillants, était représenté par le seul extrait thyroïdien ; mais actuellement l'arsenal thérapeutique du clinicien s'est enrichi de nouvelles hormones thyroïdiennes et de protéines iodées qui répondent mieux au traitement de certaines formes cliniques et de certaines complications des myxœdèmes.

La glande thyroïde n'est donc plus considérée comme un organe autonome ayant une existence isolée et la notion de fonction endocrinienne, qui s'est imposée depuis quelques années, la fait s'intégrer dans un système régulateur complexe où participent non seulement les glandes périphériques mais aussi un couple diencephalo-hypophysaire. C'est dire que l'hypothyroïdie ne sera parfois qu'un signe au cours d'un déficit pluriglandulaire qu'il importera de corriger au même titre que l'insuffisance thyroïdienne.

Notions générales sur les hormones thyroïdiennes et leur métabolisme

On peut actuellement considérer la sécrétion hormonale du corps thyroïde comme un complexe comprenant au moins quatre composés iodés dérivés d'un même acide aminé, la L. Thyronine ou acide B₄ (l'hydroxyphénoxy) phényl-a-amino propionique. Ce sont :

- la I - 3,5,3',5' tetra-iodothyronine ou I. Thyroxine
- la I - 3,5,3' tri-iodothyronine
- la I - 3,3',5' tri-iodothyronine
- la I - 3,3' tri-iodothyronine

Ces quatre corps ont été identifiés dans le plasma et dans la glande thyroïde du sujet normal grâce à l'électrophorèse de zone, la chromatographie et le marquage par l'iode radioactif. Ils constituent l'iode hormonal thyroïdien (1/3 de l'iode total de la thyroïde) et sont dans la glande incorporés à la thyroglobuline qui compose la colloïde des vésicules thyroïdiennes. Au sein de la thyroglobuline, la thyroxine constitue les 3/4 de l'iode hormonal thyroïdien, la 3-5-3' tri-iodothyronine étant 5 fois moins abondante. Quel que soit l'intérêt biochimique de ces quatre composés iodés, il apparaît que la thyroxine et la 3,5,3' tri-iodothyronine résument les rôles physiologiques et pathologiques des hormones thyroïdiennes. Globalement les différents composés iodés sont dosés comme iode protéique (= P.B.I. = *protein bound iodine*) dont les valeurs moyennes se situent pour le sujet normal entre 3 et 7 γ 100 cm³ de plasma.

Toutefois l'iode hormonal a la propriété d'être extractible par le Butanol et non récluable par le réactif de Blau et les analyses chimiques faites sur l'iode ainsi isolé (Butanol extractible iodine ou B.E.I.) ont montré qu'il constituait 70 à 90 %

du P.B.I. La faible fraction non hormonale du P.B.I. ($1/5^{\circ}$ environ) est composée de di-iodothyronine et de substances organiques encore inconnues. Elle ne s'élève qu'à la faveur de l'apport exogène de composés organiques, par ioduration directe de protéines plasmatiques, d'où une fausse élévation du P.B.I.

La fonction thyroïdienne est donc d'effectuer la synthèse hormonale à partir des iodures circulants. Cette synthèse s'effectue en plusieurs étapes dont chacune conditionne la suivante :

- 1) la captation des iodures sanguins par la glande et l'oxydation des iodures en iode ;
- 2) la synthèse hormonale, faite d'opérations successives aboutissant au stockage de l'hormone dans les grosses molécules de la thyroglobuline ;
- 3) la libération et la mise en circulation des hormones ;
- 4) l'utilisation périphérique de l'hormone.

Les techniques actuelles d'exploration fonctionnelle de la thyroïde permettent d'étudier chacune de ces étapes.

L'iode provient de l'alimentation et franchit la barrière digestive sous forme d'iodure pour se répandre dans le plasma. Environ 100 à 140 microgrammes d'iode sont ainsi introduits chaque jour dans l'organisme et la quantité d'iode éliminé dans les fécès et les urines est à peu près égale à la quantité d'iode ingéré.

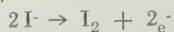
I. — LA CAPTATION DES IODURES SANGUINS PAR LA GLANDE ET L'OXYDATION DE CES IODURES EN IODE

La thyroïde capte les iodures circulants et il existe un gradient de concentration (25/1) entre la thyroïde et le plasma, ce qui est en faveur de l'existence d'un processus actif et quasi spécifique de concentration de l'iode par la cellule thyroïdienne. Pour les auteurs américains HALMI et GROSS l'iode thyroïdien non hormonal serait sous deux formes : une forme immédiatement échangeable en équilibre avec l'iode minéral du plasma et une forme non échangeable dont l'importance croît avec la durée du séjour de l'iode dans la glande.

Cette fonction de captation des iodures par la glande thyroïde est exaltée par la T.S.H. et inhibée par le thiocyanate

et le perchlorate de fer qui ont la propriété non seulement de détruire le gradient de concentration de l'iode dans la glande mais encore de décharger l'iode déjà concentré.

A cette phase de captation fait suite une étape d'oxydation des iodures en iode. Cette transformation de l'iode ionisé (I) en iode métalloïdique (I₂) selon la réaction :



s'effectue grâce à l'intervention d'enzymes = la peroxydase de ROBERTIS et peut-être la cytochrome-oxydase qui sont toutes deux présentes dans la cellule thyroïdienne.

Cette fonction d'oxydation se trouve exaltée par la T.S.H. et inhibée par la plupart des antithyroïdiens, la thiourée, les sulfamides et la mercaptoïmidazole. L'oxydation des iodures paraît se produire à la jonction épithélium-colloïde.

II. — LA SYNTHÈSE HORMONALE

Elle est réalisée par fixation de l'iode sur les acides aminés englobés dans une molécule protéinique particulière, la thyroglobuline, glyco-protéide spécifique dont le poids moléculaire est d'environ 700.000.

Cette phase importante de l'anabolisme se réalise selon le schéma général :



et aboutit à la formation de divers composés iodés à partir de la tyrosine. Une réaction de substitution conduit à la 3 mono-iodotyrosine (M.I.T.), puis à la 3-5-di-iodotyrosine (D.I.T.) en présence d'un excès d'halogène. Ces deux corps sont dénués de propriétés hormonales et ne sont pas spécifiquement thyroïdiens car on a trouvé une grande quantité de M.I.T. au niveau d'autres tissus glandulaires tels que les glandes salivaires, gastriques et mammaires.

Par condensation de deux molécules d'iodotyrosine se trouve formée la di-iodothyronine. La thyroxine (T₄) résulte de la condensation de deux molécules de 3-5 di-iodotyrosine, elle constitue véritablement l'hormone thyroïdienne.

Cette synthèse a d'ailleurs été réalisée en 1926 par HARRINGTON. Quant aux tri-iodothyronines leur formation a été plus controversée et s'effectue soit par ioduration d'une molécule de di-iodothyronine soit par condensation d'une molécule de di-iodotyrosine et d'une molécule de mono-iodotyrosine ; cette dernière hypothèse paraissant la plus vraisemblable.

La réaction enzymatique de couplage aboutissant à la formation de T_3 et de T_4 est exaltée par la T.S.H. et inhibée par les sulfamides et la thiourée.

Mais si toutes les molécules protéiniques contenant de la tyrosine donnent naissance, en présence d'iode moléculaire, à des iodotyrosines, il semble qu'il faille pour que se forme de la tri-iodothyronine et de la thyroxine que la constitution de la molécule protéinique, c'est-à-dire la répartition spatiale des tyrosines, présente certaines caractéristiques. C'est ainsi qu'après ioduration de certaines molécules riches en tyrosine (la soie par exemple) on n'obtient pas de thyroxine alors qu'avec d'autres (la caséine par exemple) on obtient des quantités importantes de thyroxine. La forme de la molécule de thyroglobuline ainsi que l'abondance des précurseurs jouent un rôle important dans la synthèse de T_3 et T_4 .

Du point de vue histologique, il semble que l'ioduration se produise à la périphérie des vésicules, à la limite des cellules bordantes qui sécrètent vraisemblablement la thyroglobuline et les divers enzymes. Les molécules de la thyroglobuline sont ensuite stockées dans la colloïde.

III. — LA LIBERATION ET LA MISE EN CIRCULATION DES HORMONES

Les molécules de thyroglobuline sont trop grosses pour diffuser vers le plasma, ce qui explique qu'elle n'est jamais décelée dans le sang excepté après intervention chirurgicale sur le corps thyroïde ou administration de très fortes doses d'iode radio-actif. Sous l'effet d'enzymes protéolytiques, catheptase de Robertis en particulier, les molécules de thyroglobuline sont détruites, thyroxine et tri-iodothyronine passent alors dans le plasma ; cette fonction est exaltée par la T.S.H. et inhibée par l'iode sous forme d'iodure (I). A noter qu'une réaction enzymatique de dénaturation et de déiodation détruit les iodotyrosines en excès et reverse les iodures au stock thyroïdien. La découverte par ROCHE d'une déshalogénase spécifique des iodotyrosines explique en effet l'absence de ces corps dans le sang circulant.

Il est vraisemblable qu'étant donné la diversité des hormones, chacune d'entre elles est douée de vertus spécialisées. C'est ainsi que la D L 3 - 3' - 5' tri-iodothyronine a une action antigotrigénique très faible et n'est synthétisée qu'en quantité

minime ; par contre la D L 3 - 5 - 3' tri-iodothyronine qui prédomine est 3 à 5 fois plus active que la thyroxine sur l'augmentation des échanges gazeux et 5 à 10 fois plus quant à son action antioitrigénique.

Dans le sang les hormones thyroïdiennes sont liées aux protéines plasmatiques, aux globules rouges ou libres. Diverses techniques de fractionnement telles que l'électrophorèse de zone et le marquage par la radiothyroxine ont permis de préciser le mode de transport plasmatique de l'hormone. Les travaux d'Ed. ALBRIGHT et Fr. LARSON ont conduit à démontrer que l'hormone thyroïdienne était liée à une fraction des protéines sériques, localisée dans le pic des α_2 globulines. Cette hormone est étroitement associée aux grosses molécules protidiques car l'iode sérique ne dialyse pas et ne passe pas les ultra-filtres. La protéine réalisant le transport hormonal à une mobilité électrophorétique qui se situe en position intermédiaire entre α_1 et les α_2 globulines : c'est la « thyroxine-binding-protein » ou T.B.P. Cette T.B.P. n'a jamais été isolée mais on en connaît les caractéristiques suivantes :

- son point iso-électrique est inférieur à pH 4,5 ;
- selon FREINKEL, le fractionnement des protéines sériques obtenues par la méthode de COHN montre que la T.B.P. est surtout contenue dans la fraction IV-4 et ses subdivisions notamment IV-6 et IV-9 ;
- à pH 4,5 les α globulines se déplacent en 2 pics désignés par MEHL et Coll. sous les noms de M_1 et M_2 .

La TB.P. se déplace avec M_2 comme les glycoprotéines,

- sa spécificité est plus grande puisqu'elle ne fixe pas les acides aminés très proches des hormones thyroïdiennes.

Chez le sujet normal euthyroïdien, la T.B.P. fixe environ 0,1 γ de thyroxine par millilitre de plasma. Mais cette fixation est nettement inférieure à la capacité de la T.B.P. qui atteint 0,2 à 0,3 γ par millilitre. Au-delà de ces doses, la thyroxine peut se fixer sur tous les autres composants protéiques du sérum et notamment sur la sérum-albumine qui apparaît comme le deuxième transporteur de thyroxine. En cas d'injection de doses élevées de thyroxine à l'animal, les α_2 globulines peuvent être débordées et la thyroxine se fixe alors aux α_1 globulines, voire aux γ globulines.

Il est remarquable que les associations T.B.P. - thyroxine soient identiques dans le chyle et le liquide céphalo-rachidien.

L'hormone fixée sur la fraction des protéines sériques est bien la thyroxine, la 3,5,3' tri-iodothyronine n'a pu être identifiée qu'à l'état de traces. Pourtant cette capacité de fixation semble appartenir aux deux hormones. Mais l'affinité et la solidité de combinaison sont beaucoup plus élevées pour la thyroxine, laquelle peut déplacer facilement la Tri-iodothyronine de sa liaison. Ce qui, dans une certaine mesure, explique l'absence de la tri-iodothyronine dans l' α_2 globuline ainsi que la plus grande rapidité d'action de ce composé non fixé, donc immédiatement utilisable.

Le mécanisme de transport est susceptible d'être perturbé dans certaines circonstances. LILIAN RECANI a montré que chez les patients atteints de néphrose lipoïdique, la protéine-véhicule était anormalement basse en raison de l'élévation des lipoprotéines. DOWLING, FREINKEL et INGLEAR dans un autre domaine signalent au contraire une augmentation de la thyroxine fixée au cours de la grossesse ; cette modification est précoce puisqu'elle débute le vingt-et-unième jour après l'ovulation, elle persiste durant toute la gestation ; par contre elle n'existe dans toute sa netteté au cours des grossesses perturbées ou vouées à l'avortement — semblable augmentation peut d'ailleurs être obtenue par administration d'œstrogènes. Elle semble rendre compte du fait que les patientes en état de grossesse, restent paradoxalement euthyroïdiennes, alors qu'elles présentent souvent une hypertrophie du corps thyroïde, une avidité accrue de celui-ci pour l'iode et même une augmentation de l'iode protéique.

De toute façon, si l'iode liée aux protéines ne peut être tenu pour le reflet absolu de la sécrétion thyroïdienne, du fait de l'ignorance où l'on est de l'importance de l'utilisation tissulaire, il représente au moins un équilibre entre la production d'hormone et son devenir tissulaire (GROSS).

Jusqu'à présent nos connaissances sur la thyroxine libre dans le plasma sont très modestes et il n'existe guère d'études objectives. La concentration plasmatique de la « free-thyroxin ou unbound thyroxin » est estimée à 6×10^{-11} par J. ROBBINS et J.E. RALL. Elle serait normale dans la grossesse, variable dans la néphrose, nettement augmentée dans l'hyperthyroïdie. On est amené à penser qu'étant donné le taux extrêmement bas de la thyroxine libre dans le plasma, les systèmes qui l'utilisent sont ou bien très sensibles ou bien possèdent des mécanismes propres à la concentration de cette hormone.

IV. — LE CYCLE ENTERO-HEPATIQUE DE L'HORMONE THYROIDIENNE LE ROLE DU REIN

Le métabolisme de l'hormone thyroïdienne comporte une importante étape hépatique greffée en dérivation sur le grand cercle métabolique. Connu depuis 1919 ce cycle entéro-hépatique de la thyroxine circulante a fait l'objet d'une récente mise au point par l'école de Lausanne (VANNOTTI, 1957). En 1947, GROSS et LEBLOND découvrent une proportion importante de radio-activité dans le foie après injection intra-veineuse de radio-thyroxine au rat. LIPNER en 1952 utilisant des produits marqués par l'I 131 ou le C₁₄ a pu démontrer que l'hormone thyroïdienne se retrouvait dans la cellule hépatique (18 % dans la fraction nucléaire, 23 % dans les mitochondries). Le foie est capable de conjuguer les hormones thyroïdiennes (glycuro et sulfo-conjugaison) et ces différents produits se retrouvent dans la bile, en plus des hormones intactes libres. Ce glycuro-conjugué avait été désigné sous le nom de « Compound U » (C.U.) jusqu'à son étude chromatographique faite par TAUROG, BRIGGS et CHAIKOFF en 1951-52.

De même, l'élimination biliaire de la tri-iodothyronine se fait en partie sous forme d'un glycuro-conjugué (ROCHE et coll., 1953) ; une partie des hormones glycuro-conjuguées repassent dans la circulation sanguine après hydrolyse des combinaisons glycuroniques par les β -glycuronidases des cellules et des bactéries intestinales. Les glycuro-conjugués ne sont jamais retrouvés dans la lumière intestinale mais par contre ils passent dans le sang après ligature du cholédoque (VANNOTTI).

La thyroxine ou la tri-iodothyronine excrétées dans l'intestin sont réabsorbées par la circulation intestinale et la voie porte. Il existe donc une circulation entéro-hépatique intense et rapide puisque la radio-activité apparaît vite dans l'intestin (100 % par heure) alors que la radio-activité dans les selles reste modeste (3 % par heure). Le C.U. est moins facilement résorbé que la thyroxine elle-même et constitue donc un mode d'élimination biliaire et intestinal plus efficace (BRIGGS, TAUROG et CHAIKOFF). Une partie de la thyroxine enfin, ou de la tri-iodothyronine est désiodurée. En résumé le foie exerce une triple action biochimique sur l'hormone thyroïdienne : détoxi-

cation, désioduration, concentration et élimination, qui lui confère un rôle métabolique, mais aussi régulateur du taux sanguin et de la distribution tissulaire de l'hormone.

Au niveau du rein toutes les étapes de la dégradation des hormones thyroïdiennes ont été retrouvées. Le rôle du rein apparaît considérable bien que les données soient encore trop récentes pour autoriser des conclusions précises. LARSON et collaborateurs admettent la possibilité d'un système enzymatique désiodurant adaptable, conditionné par le taux de thyroxine dans les tissus. Plus récemment, ISLER et coll. ont mis en évidence chez la souris une stimulation de la glande thyroïde par addition de chlorure de sodium au régime. Le chlorure de sodium intra-gastrique augmente l'excrétion de radio-iode urinaire de 10 à 20 fois. Cette action, non modifiée par la thyroïdectomie est supprimée par la néphrectomie. Cette augmentation de la clearance rénale de l'iode, provoquée par le Cl Na, entraînerait une stimulation thyroïdienne par l'intermédiaire de l'hypophyse. Il est bien connu d'autre part que la majorité des iodures est éliminée par voie rénale. On calcule facilement la clearance urinaire de l'iode qui est normalement de 2 litres par heure, les reins éliminant en une heure la quantité d'iodure contenu dans 2 litres de plasma. On sait que la radio-activité de l'élimination urinaire après absorption d'iode radio-actif est un bon test du fonctionnement thyroïdien (SKANSE).

V. — L'UTILISATION PERIPHERIQUE DE L'HORMONE THYROIDIENNE

Le mode d'utilisation ou d'action des composés hormonaux thyroïdiens à l'échelon tissulaire n'est encore que partiellement connu. Les études entreprises portent sur la nature du composé actif au niveau des tissus et sur l'éventualité d'une spécificité d'action des divers métabolites des iodothyronines.

Les thyronines iodées traversent la membrane cellulaire et l'étude de l'espace de diffusion des composés tri et tétra-iodés a montré que celui de la 3-5-3' tri-iodothyronine était 8 fois celui de la thyroxine ; ce qui paraît démontrer que la 3-5-3' tri-iodothyronine passe dans la cellule, traversée que ne peut réaliser la thyroxine ; Ces deux constatations et le fait que la 3-5-3' tri-iodothyronine peut dériver de la thyroxine ont conduit à émettre l'hypothèse que la tri-iodothyronine est le composé actif, la thyroxine n'en étant que la forme de réserve ou

circulante. Une confirmation en paraît être donnée par le fait que la 3-5-3' tri-iodothyronine est 7 fois plus active chez l'animal que la thyroxine.

Il semble que la forme d'activité périphérique soit représentée par les dérivés iodés de l'acide acétique : tri ou tétra-iodo-acétiques, qui sont issus du métabolisme des iodothyronines. Les acides iodothyropyruviques et iodothyroacétiques ont été mis en évidence *in vitro* au niveau des tissus, en particulier du foie, du rein et des muscles lors du métabolisme des iodothyronines. On peut se demander si ces dérivés thyroacétiques ou thyropyruviques ne sont pas les formes actives de l'hormone et si après leur sécrétion par la thyroïde, thyroxine et tri-iodotyrosine ne subissent pas une modification avant d'être utilisées par les tissus.

L'étude expérimentale des différents dérivés métaboliques des tri et tétra-iodothyronines a révélé que la propriété hormonale du noyau iodé parahydroxydiphényl-éther était considérablement influencée par la nature de la chaîne latérale. Les acides iodo-thyroacétiques augmentent la consommation d'oxygène *in vitro* et *in vivo* chez le rat sans la période de latence habituelle avec la thyroxine et la 3-5-3' tri-iodothyronine. Sur le plan clinique LERMAN et PITT-RIVERS ont obtenu d'excellents résultats au cours du myxoedème en usant d'acide tri ou tétra-iodo-acétique — sous l'influence du traitement on obtient une régression des différents signes d'insuffisance thyroïdienne avec élévation dès les premières heures du métabolisme de base, ce qui est en contraste avec ce qui se passe avec la thyroxine, dont l'action est retardée. L'usage de petites doses d'acide triodoacétique permet d'enregistrer une action thérapeutique dissociée; peu d'élévation du métabolisme en contraste avec une chute nette du cholestérol, une élévation de la créatinurie, une baisse pondérale. Peut-être est-ce ce composé qui permettra de freiner l'activité hypophysaire thyrotrope sans affecter les métabolismes tissulaires. ? Ce serait alors une médication idéale de la maladie de Basedow.

Les acides thyropropioniques ont une activité extraordinaire, environ 300 fois celle de la thyroxine sur les métamorphoses des batraciens. La thyroxamine et la tri-iodothyronamine sensibilisent les tissus à l'action de l'adrénaline, sans latence, et 5 à 18 fois plus que la thyroxine. Les acides thyroacétiques agissent sur la consommation d'oxygène et le taux de cholestérol.

Quant au mode d'action de l'hormone thyroïdienne sur les tissus il reste à découvrir. Un processus enzymatique intervient sur le système succino-oxydase mais cette action n'est pas spécifique. D'autre part l'hormone thyroïdienne augmente également la cytochrome-oxydase et l'action de l'oxydase de l'acide ascorbique. L'augmentation de la concentration enzymatique, qui d'ailleurs n'est seulement que secondaire, a été rapportée par LARDY à la formation de chélates de l'hormone thyroïdienne, en particulier avec le magnésium.

Si bien des inconnues subsistent dans le domaine des relais métaboliques en ce qui concerne surtout les dérivés iodo-acétiques il ne faut pas perdre de vue la complexité des mécanismes en cause.

GALLARGHER et collaborateurs signalent que l'action hypocholestérolémiant des hormones thyroïdiennes ne se fait sans doute que par le truchement d'un déficit dans la production des androgènes et notamment de l'androstérone ; c'est à ce corps que serait en réalité dévolue la vertu hypocholestérolémiant.

De toutes façon si la nature des processus de consommation hormonale n'a pu être précisée, l'étude et la mesure de cette dernière sont susceptibles de donner des renseignements intéressants sur l'équilibre sécrétoire. Trois méthodes poursuivent ce but avec succès :

a) LA MESURE DU TAUX DE FIXATION DE LA TRI-IODOTHYRONINE MARQUÉE T_3 SUR LES GLOBULES ROUGES.

In vivo, en effet lorsque les protéines sont saturées par l'hormone thyroïdienne, celle-ci se fixe sur les globules rouges selon un mécanisme obscur. Il ne semble pas intervenir de processus enzymatique, car on sait que la radio-activité ne migre pas avec l'hémoglobine et que la captation est pratiquement identique quand on emploie des hématies traitées par le fluorure de sodium ou réfrigérées durant vingt et un jours, ou quand on utilise des stromas de globules rouges.

Cette notion est à la base de l'épreuve qui mesure le taux de captation de la T_3 marquée à l'iode 131 par les globules rouges des patients recueillis *in vitro* selon le procédé mis au point par HALMOSKY, STEIN, et FREEDBERG. Après deux heures d'incubation sur le sang total, la radio-activité mesurée sur les globules rouges séparés et lavés et exprimée en pourcentage de radio-activité totale est située entre 10,3 et 17 % chez le sujet euthy-

roïdien, entre 16,4 et 34, 2 % chez l'hyperthyroïdien, 5 et 11 % chez l'hypothyroïdien. La méthode donne des résultats excellents, les valeurs de superposition étant rares ; en plus de sa fidélité et de sa simplicité elle possède l'énorme avantage de pouvoir être utilisée chez des sujets ayant reçu une médication iodée préalable et d'éviter d'autre part d'implanter une radioactivité chez le malade.

b) L'ÉTUDE DE LA DÉGRADATION DE LA THYROXINE MARQUÉE :

Ce procédé possède un double avantage sur le dosage de l'iode protéique et la fixation de l'I. 131. Au point de vue théorique, la méthode est plus dynamique, plus fine et susceptible de saisir des variations dans le degré d'utilisation hormonale résultant du taux d'hormone élaboré ; la consommation est accrue chez l'hyperthyroïdien et diminuée chez l'hypothyroïdien. Elle rend compte sans doute des variations pouvant survenir dans la libération de l'hormone de son support protéique, dans son élimination urinaire, ainsi que des perturbations se produisant dans le cycle entéro-hépatique. Au point de vue pratique, le taux de consommation n'est pas perturbé par l'administration antérieure de produits iodés au patient.

J. L. DE GENNES et coll., en utilisant cette méthode, ont trouvé chez les sujets normaux $56 \text{ mcg} \pm 16$ par 24 heures de T_4 . L'étude a porté aussi sur des endocrinopathies diverses, des sujets saturés en iode, atteints de déséquilibre lipidique ou présentant des néphropathies.

c) TEST DE CONSOMMATION DE L'OXYGÈNE ET DE DÉSIODINATION DE LA THYROXINE PAR LES LEUCOCYTES.

G. S. KURLAND et coll. se sont inspirés d'un principe voisin de celui qui mesure le taux de fixation de la T_3 marquée sur les globules rouges. En quelque sorte, cette méthode est le reflet des modifications provoquées par les variations de l'état sécrétoire thyroïdien sur certains métabolismes cellulaires.

En résumé l'hormone thyroïdienne libérée par la glande ne subit pas dans le sang un transport banal. Ses liaisons avec les protéines, sa fraction libre, sa détoxication hépatique constituent d'importants facteurs de régulation sécrétoire dont l'importance ne peut être négligée dans l'appréciation des causes des dysfonctionnements thyroïdiens.

Régulation du métabolisme hormonal thyroïdien

Si le foie et le rein jouent leur rôle dans le métabolisme des différentes hormones thyroïdiennes, la thyroïde au même titre que les autres glandes périphériques, ne peut satisfaire l'activité endocrinienne qu'en s'intégrant dans un système régulateur complexe, homéostasique et adaptable qui constitue la fonction endocrinienne.

Il nous faut donc envisager l'action de la thyroïde elle-même, celle du couple diencéphalo-hypophysaire et celle des autres glandes endocrines périphériques dans la régulation de la fonction thyroïdienne.

I. — LE ROLE DE LA THYROÏDE

Bien que les faits expérimentaux soient contradictoires la réalité d'un mécanisme purement thyroïdien ne fait guère de doute car après hypophysectomie il persiste une régulation thyroïdienne de l'iode.

Pour HALMI cette régulation thyroïdienne se ferait par le truchement d'un composé iodé organique situé dans la glande et dont le taux réglerait en partie le passage de l'iode dans le corps thyroïde. Ce que l'on sait se trouve résumé dans le fait de la quantité d'iode mise à la disposition de la glande agit sur le gradient de concentration de l'iode thyroïdien par rapport à l'iode circulant qui se trouve augmenté dans le cas d'un déficit iodé.

Cette pénétration de l'iode dans la glande ne semble pas dépendre des étapes suivantes de l'hormonogénèse car même après administration de propyl-thiouracile la thyroïde ne perd pas son pouvoir de concentration de l'iode. Il est plus vrai-

semblable que l'importance de l'hormonogénèse dépend de l'entrée de l'iode dans la glande, la captation abondante de l'iode entraînant une déplétion de l'iode hormonal thyroïdien et inversement une faible captation se trouvant suivie d'une mise en charge de la glande en iode hormonal.

Mais ces données étant encore trop incertaines, il semble prudent d'admettre avec LOEB qu'un déficit comme des excès d'iode peuvent entraîner une stimulation de l'activité glandulaire.

II. — LE ROLE DE L'HYPOPHYSE

Les relations entre l'hypophyse et la thyroïde sont aujourd'hui bien connues. Déjà en 1912, ASCHNER en procédant à l'ablation de l'hypophyse chez le têtard empêchait ainsi la métamorphose ; phénomène spécifiquement thyroïdien qui pouvait se poursuivre en injectant secondairement de la thyroxine. Des travaux plus récents portant sur l'hypophysectomie ont montré que celle-ci diminuait la concentration d'iode thyroïdien ainsi que le taux des iodotyrosines et augmentait le rapport iodotyrosines/tyrosines.

L'ablation de l'hypophyse entrave la mise en circulation des hormones à partir de la thyroglobuline. Il existe toutefois une activité thyroïdienne de régulation de l'iode.

Grâce aux travaux de CREW et WIESNER, de LOEB et BASSET, d'ARON la notion de relais hormonal assurant la jonction hypophyse-thyroïde est devenu une réalité par la découverte d'une thyréostimuline hypophysaire ou T.S.H. ; injectée de façon suffisamment répétée la T.S.H. reproduit le tableau clinique de l'hyperthyroïdie avec sa composante diencéphalique faite d'agitation psychomotrice et surtout d'exophtalmie.

L'action de la thyréostimuline hypophysaire serait de nature enzymatique en activant les peroxydases responsables de l'oxydation de l'iode et la catheptase, enzyme de la protéolyse de la thyroglobuline. Sa destinée est mal connue et son inactivation par des coupes de thyroïde en survie n'a rien de spécifique puisqu'elle est produite par des coupes d'autres organes. Cette inactivation au niveau des tissus semble nécessiter la présence de thyroxine. La question de la régulation de la sécrétion de la T.S.H. est sortie du domaine de l'hypothèse et une action directe des hormones circulantes sur l'hypophyse paraît

démontrée. On obtient en effet une réponse hypophysaire au blocage de la formation de la thyroxine par le propyl-thiouracile et cette réponse hypophysaire persiste après transplantation de l'hypophyse dans la chambre antérieure de l'œil de l'animal. Toutefois la moindre intensité de la réponse hypophysaire après transplantation, la fixation importante de l'hormone thyroïdienne au niveau de la post-hypophyse et de l'éminence médiane de l'hypothalamus, laissent supposer que ce mécanisme n'est pas seul en cause.

Pour GREER la dualité de la T.S.H. ne ferait aucun doute ; elle serait composée d'un facteur trophique d'origine hypothalamique et d'un facteur métabolique hypophysaire. On peut plus justement envisager une action directe de l'hypothalamus sur le sang circulant qui doit passer ensuite par l'hypophyse. L'hypothalamus, modifiant suivant les besoins de l'organisme la teneur du sang en hormone et en iode, fixerait la réponse hypophysaire. SZENTAGOTHAÏ et B. MESS ont apporté les preuves expérimentales en faveur du rôle joué par le noyau médian de l'habénula. Par destruction symétrique de la glande ils ont obtenu chez le rat la non-apparition du goitre expérimental par carence iodée, ainsi que la non apparition de l'augmentation du taux de T.S.H. dans le plasma obtenu habituellement par thyroïdectomie. Par contre semblable lésion n'empêche pas les anomalies provoquées par le thiouracile. Il semble que le système nerveux ait pour rôle de compenser un déséquilibre de faible intensité survenu dans le couple thyroxine-T.S.H. ; par contre les variations importantes semblent intervenir directement à l'échelon de l'anté-hypophyse sans le relais du système nerveux. Il est d'ailleurs démontré que la thyroxine n'agit pas directement sur les noyaux de l'habénula.

En clinique humaine, le rôle important des centres diencéphaliques a été souligné dans les observations d'ALMOUJANINE, GILBERT-DREYFUS et LANGERON concernant des hyperthyroïdies secondaires à des encéphalites, faits qui témoignent de l'action de ces centres sur la glande.

Dans l'ensemble on peut admettre que tout goitre parenchymateux se développe sous l'action d'une hypersecrétion de thyrostimuline hypophysaire aboutissant à l'hyperplasie thyroïdienne.

III. — LE ROLE DE LA CORTICO-SURRENALE

La sécrétion thyroïdienne paraît encore liée au fonctionnement cortico-surrénalien. Il n'est pas douteux qu'il existe une atrophie de la surrénale au cours des hypothyroïdies et qu'inversement l'injection d'hormone thyroïdienne à l'animal s'accompagne d'une hypertrophie surrénalienne. Mais ces transformations ne peuvent se produire que si l'intégrité de l'hypophyse est respectée et elles n'ont jusqu'à présent reçu aucune explication satisfaisante.

Au cours des hyperfonctionnements surrénaliens chez l'animal il existe une hyperplasie de la thyroïde avec élévation de la fixation de l'iode radioactif et le froid modéré (2 à 5°) entraîne chez le rat des modifications semblables. Il a été démontré par contre que les stress non spécifiques entraînaient une diminution de l'activité thyroïdienne ; une tentative d'explication a été donnée en invoquant un « shift » hypophysaire. Dans ce cas l'antéhypophyse brutalement sollicitée sur l'axe hypophyso-surrénalien délaisserait pour un temps l'axe hypophyso-thyroïdien ; il convient toutefois de faire la part, dans ce mécanisme, de l'élimination urinaire de composés iodés par action rénale directe des composés cortisoniques.

IV. — LE ROLE DES GONADES

Les rapports entre la thyroïde et les glandes sexuelles sont très intéressants et la sécrétion thyroïdienne paraît liée au fonctionnement des gonades soit directement soit par l'intermédiaire de l'hypophyse. Il suffit de rappeler la fréquence des désordres thyroïdiens aux différentes étapes de la vie génitale, en particulier chez la femme. La puberté peut s'accompagner d'une augmentation du volume de la thyroïde et d'une hyper-sécrétion hormonale avec parfois apparition d'un goître pubertaire ; la période prémenstruelle peut amener une hypertrophie transitoire de la thyroïde et la ménopause est la période d'apparition du myxœdème.

Au cours de la grossesse peut apparaître une légère hyperthyroïdie et l'on constate à la fois une augmentation de l'iode liée aux protéines plasmatiques et une élévation de la capacité du plasma à fixer la thyroxine. Les sujets euthyroïdiens rece-

vant des œstrogènes fixent beaucoup plus de thyroxine mais chez eux il n'existe pas d'augmentation du taux de l'iode hormonal du plasma, cette absence d'élévation de l'iode hormonal du plasma a été interprétée comme le signe d'une augmentation du « turn over » de l'hormone thyroïdienne. Un antagonisme a été décrit au niveau des tissus entre les hormones thyroïdiennes et les œstrogènes.

V

D'autres faits interviennent dans la régulation du métabolisme hormonal thyroïdien. Les diverses transformations métaboliques peuvent avoir une influence sur la glande thyroïde. Certains régimes, en particulier certaines carences, ou un apport exagéré de crucifères contenant des composés soufrés et des sulfocyanures, peuvent avoir une action goïtrigène.

Les inter-réactions entre l'hormone thyroïdienne et les vitamines, particulièrement les vitamines A et C, ont été étudiées. La vitamine A élaborée au niveau du foie à partir du carotène ne paraît être formée qu'avec l'intervention de la thyroxine. D'après EULER, la thyroxine administrée à fortes doses entraîne un appauvrissement sensible du foie en vitamine A et cet appauvrissement est plus marqué si l'on associe un régime pauvre en carotène à l'administration de thyroxine. Inversement la vitamine A s'oppose à l'action de la thyroxine.

La vitamine C possède une action anti-thyroxinienne ; les cobayes soumis aux injections de thyroxine conservent un taux normal de glycogène hépatique, si on leur administre en même temps des injections sous-cutanées de vitamine C.

Le métabolisme des protéines plasmatiques joue lui aussi un rôle régulateur. Le traitement iodé de la néphrose lipéidique qui a connu une fortune éphémère ne faisait que rétablir un équilibre hormonal rompu par l'excrétion massive des protéines et par suite d'iode hormonal.

Enfin la notion importante de paliers de fonctionnement thyroïdien différant suivant les espèces (le rat par exemple est en état d'hyperthyroïdie permanente et le cobaye en état d'hypo-fonctionnement) augmente la difficulté de transposer à l'homme des conclusions obtenues par expérimentation sur l'animal. En dernier lieu, l'étude des facteurs psychiques de dysfonctionnement thyroïdien n'est pas encore très avancée et l'on ne connaît pas encore le rôle exact des troubles de la fonction gonadique, surtout chez la femme.

La régulation hormonale thyroïdienne fait donc appel à la thyroïde elle-même, et aux glandes périphériques — le rôle de l'hypophyse a été dégagée au fur et à mesure que s'affirmait la soumission de la thyroïde à sa stimuline correspondante. Cette hypothèse d'une orchestration hypophysaire des sécrétions internes a marqué le point de départ de la conception de la fonction endocrinienne.

Le myxœdème congénital

Le myxœdème congénital est avant tout une maladie de la croissance s'accompagnant d'un retard psycho-moteur et la dystrophie thyroïdienne qui en est la cause est volontiers rapportée à une athyréose. Cette agénésie thyroïdienne correspond à un trouble du développement embryonnaire aboutissant à l'absence ou à la défectuosité du corps thyroïde sans qu'on puisse incriminer un manque d'iode dans l'alimentation maternelle. Mais les recherches biochimiques récentes ont permis de démembrer le myxœdème congénital et sont à la base d'une classification pathogénique.

I. — ETIO-PATHOGENIE DU MYXŒDEME CONGENITAL.

Le myxœdème congénital peut donc relever de plusieurs causes.

a) L'ABSENCE TOTALE DE LA GLANDE THYROÏDE OU ATHYRÉOSE.

Cependant l'emploi des molécules marquées a permis de démontrer que cette athyréose n'était souvent qu'apparente. C. KELLERSHON et J. MARTINS, utilisant l'iode radioactif, ont en effet découvert, qu'il existait fréquemment un foyer de tissu thyroïdien fonctionnel aberrant, dans la région cervicale supérieure, surtout en position linguale. Cette dysgénésie thyroïdienne par défaut de migration des ébauches embryonnaires, est peut-être appelée à recevoir un traitement intéressant, par transplantation du tissu glandulaire ectopique dans le grand pectoral ou un muscle grand droit, avec reprise d'une activité sécrétoire suffisante. L'école lyonnaise a précisé l'aspect génétique du problème de l'athyréose. Les sujets atteints de myxœ-

dème congénital sont homozygotes vis-à-vis d'un gène pathologique. Maintes observations cliniques sont venues confirmer cette conclusion : mortalité anormalement élevée chez les frères des myxœdémateux, durant les premiers mois de la vie, poids à la naissance plus élevé que chez les enfants normaux, anté-thyroïdiens fréquents dans la famille, allant du goitre simple au goitre exophtalmique, et souvent anomalie de la fixation thyroïdienne chez des sujets cliniquement sains.

Le gène anormal est le même pour les différents types d'affections déterminant une hyper ou une hypoactivité de la thyroïde et l'unité génétique des maladies thyroïdiennes paraît évidente. Le gène pathologique agirait en augmentant la consommation cellulaire en hormone thyroïdienne.

b) LE MYXŒDÈME PAR ERREUR CONGÉNITALE DANS LE MÉTABOLISME DE L'HORMONE THYROÏDIENNE.

Ces hypothyroïdes sont le plus souvent accompagnées d'une hyperplasie du corps thyroïde et les signes cliniques sont au complet. Elles n'ont pu être étudiées que grâce aux progrès récents portant sur la bio-synthèse de l'hormone thyroïdienne. La chaîne partant de l'iode minéral plasmatique pour aboutir au chaînon terminal de l'hormone thyroïdienne utilisée dans les tissus peut être brisée en un point variable. Les observations de BERNHEIM, LELONG et STANBERRY ont permis d'envisager une classification reposant sur ces anomalies des diverses étapes de l'hormonogénèse.

— Il peut s'agir d'un myxœdème par incapacité de transformer l'iode minéral capté par la thyroïde en iode organique. L'oxydase nécessaire à la transformation de l'iode minéral serait absente.

-- Le myxœdème peut résulter aussi d'un mauvais couplage de molécules d'iodotyrosines ce qui explique que de grandes quantités de mono ou de iodotyrosines sont trouvées dans le corps thyroïde alors qu'une quantité très minime de thyroxine et de tri-iodothyronine est synthétisée à partir de ces précurseurs. Obéissant à son processus normal la glande détruit les iodotyrosines en vue de récupérer l'iode mais du fait de la faible quantité de thyronines, la thyroïde s'emballe et s'hyperplasie.

— Dans un troisième cas, le myxœdème peut être le résultat d'un défaut de désiodation des iodotyrosines. Normalement la

glande thyroïde doit désiodurer les tyrosines mais non la thyroxine. Lorsque cette étape ne s'effectue pas normalement l'iode n'est plus libérée et les molécules de mono et de di-iodothyrosines passent dans le sang circulant. Cette anomalie se retrouve dans tous les tissus et en particulier au niveau du rein si bien que les iodotyrosines sont trouvées en abondance dans les urines. La thyroïde est donc obligée de synthétiser beaucoup d'iodotyrosines pour assurer les besoins de l'organisme en iodothyronines et ne tarde pas à s'hyperplasier.

Dans ce cas le trouble résulte donc d'une carence iodée par fuite de l'iode.

Toutes ces anomalies dans la biosynthèse, semblent déjà devoir déborder le cadre restreint du crétinisme et permettent d'expliquer un certain nombre d'affections thyroïdiennes, dites acquises, qui ne seraient, en définitive, que l'extériorisation, à l'âge adulte, d'anomalies congénitales du fonctionnement thyroïdien.

c) LE MYXŒDÈME CONGÉNITAL EN RAPPORT AVEC DES FACTEURS EXTRA-THYROÏDIENS.

Il peut résulter de troubles nutritionnels en particulier la classique carence en iode qui réalise le crétinisme endémique. Mais il semble là encore que des facteurs métaboliques tissulaires puissent être en cause. COSTA n'a pu en effet retrouver dans le endémies crétinoïdes les particularités endocriniennes caractéristiques de l'hypothyroïse congénitale et envisage des formes de passage entre le crétinisme endémique et certaines formes d'erreurs congénitales de l'hormogénèse. Par contre les auteurs anglo-américains admettent la réalité d'un myxœdème endémique par atrophie thyroïdienne chez des enfants nés de parents goitreux ou hypothyroïdiens. De son côté STANBURY pense que le crétinisme endémique n'est qu'une dénomination groupant des types pathogéniques très divers, dont l'unité actuelle n'est réalisée que par l'absence d'apport d'iode comme cause directe.

Certains goîtres congénitaux d'origine extrinsèque peuvent survenir après administration d'antithyroïdiens chez la femme enceinte et la nourrice ; ces substances traversent le placenta et sont excrétées dans le lait, bloquant ainsi l'hormogénèse fœtale et entraînant l'hyperplasie de la glande par hyperstimulation hypophysaire. D'autres cas ont été décrits après

administration d'iode et les thiocyanates, le P.A.S. et la résorcine seraient goîtrigènes au même titre que les choux et les rutabagas ; un régime carencé en vitamine B₁₂ conduit d'ailleurs au même processus. Il est à retenir cependant que les signes de goître dans ces derniers cas disparaissent dans les mois qui suivent la naissance.

II. ETUDE CLINIQUE DU MYXŒDEME CONGENITAL

Le myxœdème infantile ne devient habituellement manifeste que dans les mois qui suivent la naissance, l'hormone thyroïdienne maternelle palliant la carence de la thyroïde fœtale. C'est au moment du sevrage qu'on s'aperçoit de l'infiltration tégumentaire et de l'apathie physique et intellectuelle qui évoquent l'idée de myxœdème.

Le tableau clinique à son maximum réalise la forme historique du « Pacha de Bicêtre » au corps volumineux, à l'abdomen distendu, et sa hernie ombilicale. La peau est sèche, écailleuse, pâle et froide même en été. Le sujet frappe par sa petite taille, son nanisme dysharmonieux. La tête est volumineuse, emmanchée d'un cou court ; le crâne est brachycéphale, la face arrondie, les paupières sont boursouflées par l'infiltration myxœdémateuse et la langue sort à demi entre deux lèvres épaisses et éversées. Mais l'anomalie la plus caractéristique porte sur les membres qui sont trop courts pour un thorax relativement allongé et c'est à leur brièveté qu'est due en grande partie la petite taille. Ainsi ces déformations physiques caricaturales s'opposent-elles au nanisme harmonieux de l'insuffisance hypophysaire. L'apathie, le regard vague, le ralentissement de la vie végétative et le retard intellectuel complètent ce singulier tableau clinique. La parole est absente et seuls quelques sons gutturaux sortent de la bouche entr'ouverte. L'hypothermie, la bradycardie et la constipation sont de règle.

Mais le diagnostic ne se pose pas toujours devant une pareille richesse séméiologique et le grand myxœdème congénital précoce est de nos jours une éventualité relativement rare. Les formes atténuées, larvées ou à début trompeur sont les plus fréquentes et devront être soupçonnées en présence d'un retard statural et osseux et d'un retard psycho-moteur.

1) LE RETARD STATURAL

L'existence d'un retard statural est pratiquement constant dans les hypothyroïdies. Il est malheureusement difficile à mettre en évidence dans la première enfance, mais il s'accroît avec l'âge. Chez l'enfant de quelques mois le retard statural est frappant et le nourrisson de taille normale à la naissance ne gagne pas les deux centimètres mensuels comme dans une croissance normale. L'étude des segments vertex-pubis et pubis-plantar montre que l'hypothyroïdien a un tronc plus grand et de plus petites jambes qu'un enfant normal de même taille. Il en est de même pour l'envergure, la silhouette des mains, qui sont petites, carrées, aux doigts boudinés. Le retard de croissance se traduit au niveau du massif facial par la persistance de l'écartement orbitaire et l'élargissement de la base du nez. Les traits du visage sont ainsi modifiés et un enfant de deux ans peut avoir la même physionomie qu'un enfant de 6 à 8 mois. La fontanelle reste béante pendant fort longtemps.

2) LE RETARD OSSEUX

La carence en hormone thyroïdienne influe notablement sur le développement osseux. Le retard de croissance porte plus sur les os diaphysaires que sur les os de membranes ce qui explique l'opposition existant entre le développement presque normal de la tête et du thorax et celui des membres dont la maturité se fait attendre.

HH. J. ERNOULD a insisté récemment sur le fait qu'au cours du myxœdème congénital le déficit le plus important frappe les formations osseuses cartilagineuses et surtout celles appartenant au squelette du mouvement. Les os d'origine enchondrale sont ensuite touchés puis les os de membrane et en dernier lieu l'ossification périostique. Chez l'hypothyroïdien congénital il existe donc une disproportion entre le développement assez peu altéré de la voûte (os de membrane) et l'élargissement de la base (formation osseuse surtout d'origine cartilagineuse). Cette dysharmonie est retrouvée au niveau des os de la face et en définitive le faciès caractéristique est produit par les déformations réactionnelles des os de la face (os de membrane) au niveau de leurs insertions sur les os de la base du crâne qui est rétrécie.

Il en résulte une proéminence des arcades sourcilières, un retrait de la racine du nez, des déformations de la voûte pala-

fine avec élargissement des choanes, voire même du prognathisme.

L'âge osseux est déterminé par comparaison des différents points d'ossification présents avec des tables standards. La radiographie du poignet très suggestive est insuffisante et l'on doit comparer l'aspect de toutes les articulations d'un même côté du corps. L'âge osseux du myxœdémateux, qui se trouve toujours très retardé, est trouvé égal ou inférieur à l'âge statural et un poignet « vide » après huit à dix mois est en faveur du diagnostic d'hypothyroïdie.

La radiographie apporte donc des renseignements majeurs et permet de situer la date du début des troubles quand on connaît les dates normales d'apparition des points épiphysaires. C'est ainsi que le point cuboïdien apparaît pendant la vie fœtale et la tête fémorale entre neuf et 12 mois. Mais les anomalies qualitatives de l'ossification sont beaucoup plus spécifiques ; WILKINS a insisté sur l'importance primordiale de la dysgénésie des épiphyses et des petits os. Cette dysgénésie épiphysaire se traduit par une ossification en de multiples centres, irrégulièrement répartis dans les cartilages épiphysaires, donnant au noyau un aspect nuageux et tigré. L'atteinte est symétrique. Au niveau de la hanche le noyau s'aplatit, se déforme, et lors de la correction thérapeutique une coxa vara peut alors apparaître. Si les modifications sont faciles à lire sur les épiphyses de la tête de l'humérus et du fémur, elles sont moins nettes et moins fréquentes sur le scaphoïde, plus rares au radius, au tibia et au péroné, au carpe, aux métacarpiens et aux phalanges.

Il est remarquable que sous l'influence du traitement thyroïdien les noyaux déjà apparus se cernent d'un halo de densification osseuse caractéristique. Les nouveaux centres qui apparaissent ont un aspect dysgénésique très transitoire et se calcifient suivant un mode régulier. En conclusion, il est donc de la plus haute importance de demander de façon systématique une radiographie des têtes fémorales chez les sujets myxœdémateux au cours du traitement pour permettre d'en suivre les effets.

De leur côté M. LELONG, R. JOSEPH, P. CANLORBE et R. SCHOLLER ont signalé un aspect radiologique spécial de certains petits os du carpe et du tronc qu'ils ont décrit sous le nom de signe du double cerclage. Cette anomalie non spécifique traduit comme la dysgénésie épiphysaire un trouble de l'ossification

particulièrement fréquent chez le myxœdémateux et susceptible de s'estomper sous l'influence du traitement.

D'autres anomalies squelettiques ont été décrites au niveau du crâne dont la base est raccourcie avec ouverture de l'angle sphénoïdo-clivique. La selle turcique se ballonne tardivement par hypertrophie hypophysaire thyroxino-prive compensatrice. Il est habituel de constater une densification importante au niveau de la base du crâne qui serait en rapport avec des troubles du métabolisme calcique. La colonne lombaire est souvent le siège d'une cyphose parfois importante, caractérisée à la radiographie par un élargissement des espaces intervertébraux et la présence de déformations cunéiformes de ceux-ci. Le retard dentaire n'offre rien de significatif mais il est suspect et a beaucoup plus de valeur quand on note un retard dans la formation des bourgeons dentaires sur les clichés radiographiques. En résumé, l'ossification est perturbée dans son ensemble chez le myxœdémateux. Le retard d'apparition des points d'ossification peut faire suspecter d'autres affections endocriniennes, en particulier le nanisme hypophysaire, des troubles métaboliques graves et des états carentiels, des retards dits essentiels et des associations avec certains états malformatifs. Mais dans tous ces cas l'âge osseux se situe au contraire entre l'âge chronologique et l'âge statural s'opposant ainsi au retard du type myxœdémateux. Il convient de même de distinguer la dysgénésie de certaines modifications normales, tel l'aspect fragmenté de certains petits os, ou pathologiques comme l'ostéo-chondrite ou la maladie des épiphyses ponctuées congénitales. Cependant dans tous ces cas on n'observe jamais de retard concomitant de la maturité osseuse. Les chondrodystrophies ont des métaphyses trop déformées et si elles sont normales le traitement n'arrange pas les épiphyses.

3) LE RETARD PSYCHO-MOTEUR

Il doit attirer l'attention. L'enfant est trop calme, ne crie pas, ne bouge pas, n'éprouve aucun intérêt pour son entourage. Le sourire n'apparaît pas, même après le délai physiologique du deuxième mois. L'hypotonie musculaire est remarquable ; l'enfant ne tient pas sa tête au delà du troisième mois, ne s'assoit pas après six mois. La hernie ombilicale et le diastasis des muscles droits de l'abdomen sont fréquents.

De nombreux auteurs ont décrit les modifications histologiques et anatomiques du système nerveux central chez les

myxœdémateux. Les résultats ont été confrontés avec les faits expérimentaux observés chez le rat thyroïdectomisé dès la naissance par l'iode 131 et où des lésions irréversibles apparaissent si le traitement substitutif est commencé trop tardivement. L'étude du quotient intellectuel par WILKINS a montré que 15 % seulement des sujets atteints de myxœdème congénital sévère avaient un quotient intellectuel égal ou supérieur à 90 %. Par contre, dans les cas où le myxœdème s'est manifesté secondairement, avant deux ans, 41 % ont à maturité un Q. I. égal ou supérieur à 90 %. De plus les signes d'atteinte du système nerveux central avec spasticité, incoordination, tremblement et hyper-réflexivité ne s'observent que dans les myxœdèmes congénitaux sévères dont l'âge osseux permet de situer le début de l'affection avant le 8^e mois de la vie intra-utérine.

III. — LES FORMES CLINIQUES DU MYXŒDEME CONGENITAL

Si la constipation précoce et opiniâtre ne manque jamais on conçoit que l'anorexie du nourrisson n'oriente pas forcément vers un trouble endocrinien. Il est cependant primordial de reconnaître l'hypothyroïdie chez un enfant de moins d'un an, pour lui opposer au plus vite, le seul traitement substitutif valable représenté par l'extrait thyroïdien.

A côté du riche tableau clinique du myxœdème congénital précoce et sévère il existe en effet des formes atténuées, des formes à début trompeur, des formes frustes et des formes à manifestations tardives.

1) LES FORMES ATTÉNUÉES

Dans presque tous les cas le diagnostic peut être fait cliniquement. Au début rien n'attire l'attention puisque le retard statural est relativement tardif. Quelquefois, cependant, la mère consultera, car elle aura remarqué de l'anorexie chez l'enfant, anorexie d'autant plus anormale que le sujet paraît gros et que sa courbe de poids ne progresse que lentement. D'autres fois, c'est une constipation opiniâtre ou un retard dentaire qui amènera à consulter ; dans d'autres cas l'enfant est mou, ne sourit pas et tient mal sa tête. Anorexie et constipation résistent aux médications banales habituelles et leur

persistance doit faire rechercher d'autres signes de la série myxœdémateuse. De prime abord on peut prendre pour normal un enfant au visage arrondi qui paraît seulement beaucoup plus jeune que son âge mais il est cependant possible de retenir déjà une petite infiltration des pommettes sur un visage d'une pâleur anormale.

Une observation plus attentive, montre que l'on est en présence d'un nourrisson trop calme, qui ne pleure pas la nuit, chez qui l'examen ne déclenche que des cris rauques caractéristiques. L'abdomen est ballonné, la paroi de mauvaise qualité, avec hernie ombilicale fréquente. L'hypotonie musculaire est retrouvée au niveau des membres et donne, chez l'enfant qui en est capable, une démarche avec genoux à demi-fléchis, par association de la protrusion abdominale à une cyphose lombaire importante. Au niveau des membres, les réflexes sont vifs et l'on est frappé par la discordance entre l'arrondi des reliefs et l'atonie musculaire sous-jacente, anomalie en rapport avec une infiltration sous-cutanée molle, mais rénitente. Il peut exister une véritable hypertrophie musculaire au niveau des épaules et des mollets.

La pâleur du visage s'associe à un cerne bleuâtre périlabial et à un refroidissement des extrémités. Le signe du refroidissement cutané est un excellent signe et pour WILKINS le diagnostic doit être révisé si la peau est chaude et colorée. Ce refroidissement persiste en plein été et s'accompagne d'une certaine sécheresse de la peau. Le classique ralentissement du pouls est en fait peu observé chez le nourrisson, mais, par contre, la tension systolique est abaissée et le pincement de la différentielle met en relief le ralentissement de la circulation périphérique.

Les cheveux sont secs, il existe une séborrhée grasse du cuir chevelu et le dos est parfois le siège d'un véritable hirsutisme par persistance du lanugo. Dans la région située juste au-dessus de la fourchette sternale, il existe un trou, caractéristique de l'absence glandulaire, ou au contraire le doigt peut rencontrer une thyroïde normale quelquefois même hypertrophiée.

2) LES FORMES A DEBUT TROMPEUR

Elles ont retenu l'attention de divers auteurs. Il peut s'agir d'un ictère physiologique apparemment banal mais qui va se prolonger au delà de la huitième semaine. Ce symptôme tra-

duirait l'immaturité hépatique et est totalement différent de la carotinémié des pommettes ou des faces palmaires des mains, qui relève d'un trouble métabolique dans l'élaboration de la vitamine A.

Les troubles respiratoires et de la déglutition ouvriront quelquefois la scène de façon dramatique. Ils s'accroissent dans le décubitus dorsal. Les accès de toux et de cyanose feront redouter et rechercher la fausse route alimentaire. Dans ces cas il existe un corps thyroïde volumineux comprimant la trachée. Parfois le nourrisson sera adressé au spécialiste dans le but de reconnaître une cardiopathie congénitale. Le diagnostic semble étayé par la pâleur bleutée des extrémités, la teinte cendrée des lèvres et la découverte à l'auscultation d'un souffle systolique. La radioscopie montre un cœur largement étalé et l'électrocardiogramme révèle une diminution de l'amplitude du complexe QRS et une inversion de l'onde T ; plus rarement un intervalle QRS élargi fait parler d'un bloc inter-ventriculaire. Le traitement hormonal s'il fait disparaître rapidement tous les signes confirmera l'origine purement thyroïdienne des troubles rencontrés. Mais il est important d'insister sur l'emploi à doses prudentes de l'opothérapie spécifique, des accidents brutaux étant toujours à craindre avec une posologie trop rapidement élevée.

3) LES FORMES LARVÉES

Ces formes peuvent ne donner que des troubles légers. On évitera de parler de macroglossie simple, d'hypertélorisme, de constipation banale, d'anémie cryptogénétique ou de simple retard de croissance sans demander des examens complémentaires. On pourra quelquefois se trouver en présence d'une anorexie ou d'une constipation isolée ne guérissant pas par les moyens simples. L'éventualité d'un hypothermie pathologique, aux alentours de 35° peut résumer à elle seule, en apparence du moins, le déficit thyroïdien.

4) LES FORMES A MANIFESTATIONS TARDIVES

Dans tous ces cas le syndrome myxœdémateux s'installe de façon très insidieuse alors que les premières années de la vie ont été normales. On assiste à un ralentissement progressif

des diverses fonctions végétatives : perte de l'appétit, calme insolite chez un enfant dont la croissance est stoppée. L'hyper-somnie est de règle ; la pâleur du visage s'installe, accompagnée d'une infiltration progressive. Inexorablement tous les signes cliniques vont apparaître et retentissent sur le travail scolaire de cet enfant devenu intellectuellement figé.

5) MYXŒDÈME ET ENCÉPHALOPATHIE

A côté de la forme classique du myxœdème congénital par hypo ou agénésie thyroïdienne isolée, J. CHAPTAL et Coll. ont décrit des états dans lesquels le myxœdème est associé d'emblée à une encéphalopathie. Dans certains cas les anomalies thyroïdiennes et neurologiques représentant deux états malformatifs associés mais indépendants l'un de l'autre. Dans d'autres cas, au contraire, l'encéphalopathie est primitive et est responsable de la dysrégulation thyroïdienne. Déjà, dans la littérature, il existait des observations ne paraissant pas entrer parfaitement dans le cadre du myxœdème congénital par athyréose.

— PARACELSE au XVI^e siècle, après autopsie de myxœdémateux parle déjà d'un manque de développement de certaines aires du cerveau.

— HADDEN, en 1885, constate une atrophie cérébrale chez deux crétins. Plus près de nous, MAC CUNE, par pneumo-encéphalographie, découvre une hydrocéphalie unilatérale importante chez un crétin pour lequel le traitement thyroïdien avait fait disparaître le syndrome myxœdémateux sans améliorer le syndrome psycho-moteur.

— DEBRÉ et SEMELAIGNE, en 1934, décrivent des hypertrophies musculaires au cours du myxœdème congénital et attribuent ces troubles à une altération du système nerveux.

— GARCIN en 1939, HEUYER et J. CHAPTAL en 1950, observent chez un même malade l'association d'une hypertrophie musculaire, d'une hypothyroïdie et d'une encéphalopathie.

— Anna TOPPER, en 1951, pratiquant des électroencéphalogrammes avant traitement de nourrissons myxœdémateux met en évidence la présence de tracés différents selon les cas. Les uns sont typiques du myxœdème et les autres extériorisent la présence d'une lésion cérébrale d'aspect encéphalopathique. Le traitement hormonal permet d'améliorer le développement

psycho-moteur et le tracé des enfants du premier groupe alors qu'il est sans effet sur ceux du deuxième groupe.

— LAWSON plus récemment encore, met l'accent sur l'impossibilité d'obtenir une amélioration franche du développement psycho-moteur malgré un traitement hormonal bien conduit.

— Plus près de nous D'AVIGNON a publié sous le nom de pseudo-hypothyroïse les observations d'enfants présentant un retard du développement intellectuel, de l'immaturité osseuse, un métabolisme de base abaissé et une fixation très faible de l'iode 131 par la thyroïde, fixation dont le taux est augmenté par la T.S.H. Ces signes cliniques et biologiques étaient associés à un état encéphalopathique primitif. De façon paradoxale l'iode hormonal sanguin était normal et le métabolisme basal ne fut pas influencé par l'opothérapie thyroïdienne. Dans ces cas on peut supposer que le dysfonctionnement thyroïdien est secondaire à une lésion cérébrale.

J. CHAPTAL, étudiant l'électro-encéphalogramme dans une série de myxœdèmes, a rencontré des anomalies électriques très différentes, selon qu'il s'agissait d'agénésie thyroïdienne pure ou d'hypothyroïdie secondaire. Dans l'agénésie thyroïdienne, les enregistrements électriques sont mal organisés, plats et lents et traduisent une grande immaturité de l'électrogénèse cérébrale. Dans le myxœdème associé à une encéphalopathie, les altérations des tracés sont diffuses, l'enregistrement est désorganisé ; il existe des ondes lentes et des foyers irritatifs.

Dans le premier groupe l'encéphalographie gazeuse n'a jamais montré d'anomalies morphologiques du cerveau et un traitement hormonal correct faisait disparaître les anomalies électriques et régresser les signes cliniques.

Le deuxième groupe au contraire présentait à la pneumo-encéphalographie des anomalies morphologiques graves avec atrophie corticale, hydrocéphalie, dilatation du troisième ventricule. Sous l'effet du traitement par l'extrait thyroïdien et la T.S.H. le syndrome morphologique disparut mais le développement psycho-moteur et les enregistrements électro-encéphalographiques ne furent pas améliorés.

Ces diverses constatations apportent une confirmation à la régulation neuro-hormonale de la sécrétion thyroïdienne.

Une altération des centres nerveux est capable de modifier le fonctionnement thyroïdien en l'absence de lésions hypophysaires. Des notions cliniques récentes permettent de confirmer ce fait chez l'homme. On connaît actuellement des myxœdèmes survenus après méningite de la base, des hypothyroïdies apparues après lobectomie préfrontale et des myœdèmes frustes confirmés par le marquage à l'iode radio-actif, après des traumatismes crâniens.

Les hypothyroïdies de l'adulte

Malgré la richesse de sa symptomatologie le myxœdème de l'adulte demeure parfois longtemps méconnu. Combien d'hypothyroïdies même franches sont étiquetées obésité si elles s'accompagnent d'une prise de poids, néphrite si il existe de l'œdème ou un syndrome hypertensif. Le diagnostic peut tendre vers une insuffisance ovarienne s'il s'est installé une aménorrhée et un mégacolon ou une anémie peuvent encore induire le praticien en erreur.

C'est que la fréquence des hypofonctionnements thyroïdiens semble bien moindre que celle des hyperfonctionnements ; mais cette réalité n'est qu'apparente, les effets de la maladie n'étant guère ressentis par l'entourage chez un sujet qui ne se plaint pas de sa déchéance et qui se complait dans une douce torpeur.

I. — LES CAUSES ET LES ORIGINES DU MYXŒDEME DE L'ADULTE

Le grand myxœdème est presque toujours d'apparence spontanée et frappe surtout le sexe féminin au voisinage de la cinquantaine. Rares sont les myxœdèmes survenant à la suite d'une thyroïdite reliquat d'une maladie rhumatismale, d'un érysipèle, d'une typhoïde, d'une rubéole ou encore au décours des oreillons, de la diphtérie et de la variole. La syphilis, l'alcoolisme, la tuberculose et le paludisme ainsi que la maladie de CRUZ et CHAGAS ont aussi été considérés comme des facteurs possible de myxœdème. Le système homéostatique qui régit la glande thyroïde au même titre que les autres appareils endocriniens périphériques peut être altéré en deux points essentiels :

- au niveau de la thyroïde devenue incapable de répondre à l'appel hypophysaire par involution, atrophie ou sclérose. Ce trouble réalise l'hypothyroïdie directe, la plus fréquente et n'est que l'exagération d'une involution physiologique, l'activité glandulaire diminuant avec l'âge ;
- en second lieu, au niveau de l'hypophyse antérieure secrétant la T.S.H. de façon insuffisante. L'insuffisance peut être organique par nécrose du lobe antérieur, tumeur ou sclérose diencephalique mais elle est le plus souvent d'origine fonctionnelle (choc émotif par exemple).

L'hypothyroïdie acquise peut donc relever d'une insuffisance thyroïdienne directe par involution isolée de la glande au voisinage de la ménopause ou d'une insuffisance thyroïdienne par lésion supérieure. Mais la distinction entre formes directe et indirectes est difficile à établir ; cependant cette notion a le mérite de faire entrer l'insuffisance thyroïdienne dans le vaste cadre des dysharmonies hypophyso-thyroïdiennes comparables d'ailleurs sur bien des points à celui des dysharmonies hypophyso-ovariennes. Du point de vue pratique, il ressort que le dépistage de l'insuffisance thyroïdienne se fait souvent dans un syndrome pluriglandulaire où elle se trouve en second plan mais où sa méconnaissance rendrait la thérapeutique incomplète ; à l'inverse dans les cas où la note thyroïdienne est dominante la thérapeutique thyroxinienne peut aggraver les troubles si l'on n'a pas pris soin de corriger l'insuffisance pratiquement toujours latente de la cortico-sur-rénale.

II. — LES SIGNES CLINIQUES

Connue depuis GELL, en 1773, l'hypothyroïdie acquise de l'adulte s'installe toujours très progressivement. L'infiltration myxœdémateuse et le ralentissement de l'activité physique et intellectuelle en constituent les signes dominants.

1) L'INFILTRATION MYXŒDÉMATEUSE

Elle se présente sous l'aspect d'un faux œdème dur et élastique. L'infiltration mucoïde arrondi la face et donne au visage

un aspect en pleine lune : le teint est blafard, les paupières goulées, le nez aplati, les lèvres épaisses et violettes et la langue volumineuse. L'expression du malade est pesante, morne et hébétée. Au niveau des membres l'infiltration prédomine aux extrémités : doigts gros et boudinés, mains épaisses et pieds pachydermiques. Au tronc les creux sus-claviculaires, axillaires et inguinaux sont effacés parfois par des masses pseudo-lipomateuses.

Ainsi se trouve réalisé un aspect de fausse obésité. L'infiltration est ferme, élastique, non douloureuse et ne prend pas le godet. Il existe parfois cependant, un œdème véritable, qui devra faire rechercher une lésion rénale, souvent absente. L'œdème peut être simplement rétro-orbitaire et peut occasionner une exophtalmie, donnant au tableau du myxœdème un aspect déroutant : il peut aussi intéresser tous les viscères et donner lieu à une ascite, à une pleurésie et surtout à une péricardite d'installation insidieuse. Le myxœdème peut toucher le larynx, et les cordes vocales donnant la voix gouailleuse caractéristique, ou sieger encore au niveau de la muqueuse nasale et de la trompe d'Eustache, occasionnant ainsi du ronflement et une diminution de l'audition. Les muscles enfin et tout particulièrement le cœur peuvent être lésés.

Il existe des troubles cutanés : la peau est sèche, terne, rugueuse, presque ichtyosique. Les ongles sont cassants et striés : on assiste à la chute des poils, les sourcils sont clairsemés surtout dans leur partie externe (signe de la queue du sourcil). Les dents se déchaussent et sont habituellement cariées.

2) L'APATHIE PHYSIQUE

Elle est très spéciale. Les efforts sont pénibles et les gestes sont lents et malhabiles. L'immobilité du sujet est prolongée. Il n'existe cependant aucun trouble neurologique et les réflexes sont normaux.

3) L'APATHIE INTELLECTUELLE

L'intelligence est intacte mais l'idéation est paresseuse. La torpeur et l'hébétude sont profondes, rendant le malade incapable de fixer son attention. Somnolent le jour, le myxœmateux passe des nuits blanches et peut présenter soudain des signes d'irritabilité : il sombre parfois dans la dépression avec idées délirantes de persécution.

4) LA DIMINUTION DE L'ACTIVITÉ SEXUELLE

Elle va de pair avec le ralentissement de l'activité physique et intellectuelle. La frigidité est constante et l'aménorrhée fréquente.

5) LE RALENTISSEMENT DES ECHANGES

Il est représenté cliniquement par de la frilosité, de la bradycardie sinusale, de l'hypotension et de l'hypothermie.

La séméiologie du myxœdème est donc particulièrement riche. A. BLOOMER et collaborateurs ont tenté d'établir une hiérarchisation des signes en fonction de leur fréquence. Sur le plan clinique la priorité reviendrait :

- aux paresthésies des extrémités ;
- à la fatigue.

Dans les formes frustes, où les signes sont moins convainquants, l'étude des perturbations des réflexes ostéo-tendineux, et plus particulièrement du réflexe achilléen, est susceptible de fournir des renseignements précieux pour le diagnostic et la conduite du traitement. Depuis longtemps déjà CHANEY avait signalé chez le myxœdémateux une relaxation anormalement lente en contraste avec une contraction musculaire rapide et normale. La mesure électronique et l'électromyographie de ce phénomène ont permis à ROSS et COLL. de démontrer que la durée totale du réflexe était augmentée au-dessus du chiffre normal de 0,16 seconde. L'anomalie a été retrouvée dans les hypothyroïdies infantiles. D. LAWSON a modifié le test et enregistré les phénomènes musculaires grâce à un appareillage simple constitué par : un noyau de fer doux appliqué sur le tendon, un électro-aimant relié à une kynémomètre. La lecture de l'enregistrement consiste à mesurer le segment compris entre deux déflexions particulières pour connaître la durée de mise en tension du muscle. L'allongement de ce segment paraît être spécifique de l'hypothyroïdie (soit une durée de plus de 24/100^e sec. pour le segment). On assiste à la normalisation du tracé au cours du traitement par extrait thyroïdien.

III. — FORMES CLINIQUES ET COMPLICATIONS

Tous les symptômes cliniques du myxœdème de l'adulte peuvent se manifester en temps que complications d'une hypothyroïdie déjà évidente. Il paraît donc artificiel de diviser les formes cliniques et les complications de l'hypothyroïdie.

1) LE RALENTISSEMENT CARDIO-VASCULAIRE

Il est fréquemment observé.

Dans l'hypothyroïdie de l'adulte le ralentissement des échanges se traduit déjà par de la bradycardie sinusale, de l'hypotension. Mais les perturbations du métabolisme du cholestérol occasionnent à plus ou moins longue échéance des troubles circulatoires à la faveur de l'athérome ainsi développé.

L'hypotension se trouve quelquefois remplacée par de l'hypertension, l'athérome envahissant les artères et occasionnant une sclérose rénale. Les artères coronaires sont touchées avec prédilection et leur sclérose fait apparaître l'angine de poitrine habituellement grave avec parfois infarctus du myocarde.

Le gros cœur myxœdémateux est très souvent latent ; la dyspnée est modérée et la cyanose discrète malgré un cœur de dimension parfois considérable sur l'écran. Cette cardiomégalie est due à la fois à l'infiltration mucoïde et à l'œdème du muscle. La silhouette cardiaque est augmentée dans toutes ses dimensions mais l'hypertrophie prédomine surtout sur les cavités gauches. LENÈGRE et J.J. WELTI ont montré avec R. GARCIN et avec PASTEUR-VALLÉRY-RADOT que ce cœur myxœdémateux de forme particulière « en bonbonne » était avant tout, une péricardite ; péricardite particulièrement susceptible à la ponction, celle-ci pouvant être à l'origine d'une syncope mortelle. Le gros cœur et l'épanchement péricardique obéissent remarquablement au traitement endocrinien, encore faut-il être prudent dans le choix de l'hormone thyroïdienne et ne pas prescrire de doses trop élevées au départ. L'arrêt du traitement se solde inmanquablement par la réapparition des signes cardiaques.

Les troubles électrocardiographiques s'observent de façon constante même en l'absence de gros cœur myxœdémateux. Ils sont constitués par un microvoltage et un crochetage au rythme sinusal. L'onde T paraît souvent abolie dans les trois dérivations.

En résumé, la coexistence d'une insuffisance thyroïdienne et d'une insuffisance coronarienne pose un délicat problème thérapeutique, la thyroxine et ses similaires étant souvent mal tolérés et pouvant accroître la fréquence et la gravité des crises. L'aphorisme de Froment résume le problème, il faut « être myxœdémateux ou ne pas être ».

2) L'ANÉMIE DANS LE MYXŒDÈME ACQUIS DE L'ADULTE

L'anémie est habituelle et de constatation banale au cours des hypothyroïdies. Classiquement, il s'agit d'une anémie légèrement hypochrome aux alentours de 3.000.000 s'accompagnant d'une leucopénie modérée avec mononucléose relative. L'achlorhydrie est fréquente et il existe parfois des paresthésies, une glossite atrophique et les autres troubles trophiques d'une sidéropénie.

A l'extrait thyroïdien, il faut alors ajouter des préparations contenant un sel ferreux, J. LÉPRAT a publié en 1957 ses constatations sur les formes anémiques du myxœdème. La forme hyperchrome non pernicieuse semble la plus spécifique. L'association d'anémie de BIERMER et de myxœdème demeure exceptionnelle et en général seule la première est reconnue ; c'est l'échec relatif du traitement par la vitamine B₁₂ qui fait rechercher l'insuffisance thyroïdienne et l'association de l'extrait thyroïdien à la vitamine B₁₂ corrige l'anémie.

La pauvreté cellulaire de la moelle osseuse semble un caractère commun aux anémies thyroïdiennes. L'hormone thyroïdienne interviendrait directement au niveau de la moelle en agissant sur la maturation des cellules érythropoïétiques, ce qui expliquerait la résistance relative des anémies aux traitements classiques antianémiques en contraste avec leur curabilité par l'hormonothérapie thyroïdienne. S. O. LARSSON a mis l'accent sur la carence importante en fer rencontrée chez les myxœdémateux anémiques (20 à 25 mcg pour 100 cm³ de sang, au lieu d'un taux normal de 100 à 120 mcg). J. OLMER et coll. distinguent nettement de leur côté les anémies par insuffisance thyroïdienne et les anémies avec insuffisance thyroïdienne. On peut en effet rencontrer des cas où l'anémie est primitive, due à une cause occulte : hernie diaphragmatique, ulcus gastrique par exemple ; l'insuffisance thyroïdienne apparaît sans doute par un mécanisme nutritionnel et son traitement améliore les signes thyroïdiens sans modifier l'anémie ; à l'inverse le traitement de la cause fait disparaître anémie et insuffisance thyroïdienne sans apport d'hormone.

Il semble bien exister des anémies et des hypothyroïdies liées à la même cause ; l'hypophyse a été incriminée et l'opothérapie améliore la fonction thyroïdienne tout en laissant l'anémie pratiquement inchangée.

3) LES COMPLICATIONS RENALES DE L'HYPOTHYROIDIE

Elles sont rares, mais quelquefois les œdèmes importants masquent le myxœdème, l'oligurie et les épanchements viscéraux peuvent simuler une atteinte rénale. Il s'agit en réalité d'un trouble du métabolisme de l'eau dont l'élimination est retardée et de phénomènes tissulaires et humoraux avec accroissement des liquides extracellulaires. L'albumine et les cylindres ne sont pas trouvés dans les urines et les épreuves fonctionnelles rénales sont satisfaisantes en dehors parfois d'une diminution de la clearance urinaire. L'œdème extrarénal est très différent du myxœdème ; il est blanc et mou et peut envahir toutes les séreuses réalisant ainsi l'anasarque myxœdémateux. Ces épanchements se caractérisent par leur forte teneur en protides (40 à 70 ‰).

A côté de ces cas d'anasarque myxœdémateux, sans atteinte rénale, il a été décrit de véritables néphrites hydropigènes avec albuminurie importante, cylindrurie et même hématurie. L'azotémie peu élevée (en général inférieure à 1 g) est accompagnée d'un syndrome hypertensif.

Parfois, il existe une albuminurie isolée, modérée, qui réagit au traitement substitutif.

Non traitée par les extraits thyroïdiens la néphrite hydropigène aboutit inmanquablement à une sclérose rénale définitive. Cette forme qui n'a plus qu'un intérêt historique représentait autrefois une façon de mourir des myxœdémateux.

4) LA COMPOSANTE NEURO-PSYCHIQUE DU MYXŒDÈME

Le myxœdème acquis se traduit par une lenteur de l'idéation, une apathie et une indifférence au milieu extérieur. Quelquefois cependant il existe des périodes d'agitation et d'irritabilité.

Les psychoses véritables sont rares et ne surviennent que chez des sujets prédisposés : état psychique antérieur perturbé, facteurs héréditaires, sclérose artérielle cérébrale. Les différentes formes cliniques n'ont rien de spécifique et il peut s'agir d'un délire, de syndromes de persécution, d'obsessions ou plus fréquemment de formes confuso-oniriques et parfois de formes hallucinatoires. Le coma, accident terminal du myxœdème, est une éventualité rare qui se rencontre surtout chez la femme non traitée et dont la cause déclenchante est souvent une infection mineure. Il est profond, flaccide, sans signe de localisation,

la malade a une température basse aux alentours de 35 à 36° et la bradycardie est de règle. Parfois la phase comateuse est émaillée de crises d'agitation, de phénomènes pyramidaux avec babinski bilatéral, de réaction méningée ; l'hyperthermie enfin peut prendre la place de l'hypothermie. L'évolution de cet accident redoutable est des plus variables : régression spontanée avec possibilité de réapparition des troubles dans un avenir plus ou moins proche ou au contraire évolution rapidement fatale malgré un traitement héroïque par la thyroxine endoveineuse et une correction des insuffisances glandulaires périphériques au niveau de la cortico-surrénale et des gonades.

5) LES COMPLICATIONS MUSCULAIRES DU MYXŒDÈME

Le myxœdème peut atteindre les muscles locomoteurs au même titre que le muscle cardiaque. DEBRÉ et SEMELAIGNE ont signalé des atteintes musculaires chez l'enfant et R. GARCIN et MOLLARET les ont retrouvées chez des adultes hypothyroïdiens.

La forme la plus fréquente réalise une hypertrophie musculaire généralisée pouvant prédominer sur certains groupes tels que quadriceps, biceps, éminence thénar. Le malade a un aspect athlétique trompeur, car l'appareil musculaire n'est capable que de peu de travail ; les mouvements passifs sont limités et les mouvements actifs sont entravés par des crampes douloureuses durant lesquelles les muscles sont durs et rigides. Tous ces signes rappellent la maladie de THOMSEN et la percussion met en évidence un réflexe idio-musculaire avec décontraction lente et apparition d'un bourrelet myotonique. L'excitation électrique retrouve la même contraction et décontraction lente et les chronaxies musculaires sont élevées.

Plus rarement, on sera en présence d'une atrophie musculaire proximale, gênant la marche et empêchant de passer de la position assise à la position debout. La myotonie est absente et l'excitation galvanique montre une diminution de l'excitabilité, une réponse prolongée sans galvanotonus.

Il peut exister enfin une association d'hypertrophie et d'atrophie musculaire chez un même malade.

La genèse de tous ces troubles reste obscure. Il semble raisonnable d'invoquer plusieurs facteurs : œdème et infiltration myxœdémateuse, sclérose vasculaire avec irrigation sanguine défectueuse, anémie, perturbations métaboliques portant notamment sur la glycolyse la rétention azotée et créatinique.

Le diencéphale et l'hypophyse joueraient leur rôle surtout dans les atteintes supérieures. De toutes façons, si le déterminisme des troubles musculaires rencontrés reste obscur, le rôle de la thyroïde dans la trophicité des muscles n'est plus à défendre depuis les observations cliniques d'hypertrophie musculaire avec myotonie après ablation du corps thyroïde et l'apparition de myotonie après irradiation de la thyroïde.

Les dystrophies musculaires évoluent en principe parallèlement aux autres signes de l'hypothyroïdie et réagissent au traitement par l'extrait thyroïdien sauf dans les cas rares d'association hypothyroïdie-myopathie où seule la fonction thyroïdienne est améliorée ; des faits analogues ont été observés à propos des anémies associées aux hypothyroïdies. Les dystrophies musculaires si elles réagissent au traitement hormonal thyroïdien ont tendance à réapparaître dès que l'on observe le moindre relâchement dans la thérapeutique. Ce qui n'est pas le propre de ces atteintes musculaires puisque le phénomène est aussi observé dans le gros cœur myxœdémateux.

Certains auteurs ont voulu rattacher certaines hernies diaphragmatiques, certaines mégasplanchnies des organes digestifs à des atteintes de la musculature striée ou lisse au cours d'insuffisances thyroïdiennes. Il est certain que le traitement hormonal d'épreuve donne parfois des résultats favorables et que, de ce fait, il mérite d'être tenté, même en l'absence de signes cliniques, le diagnostic étant bien entendu étayé par une enquête biologique suffisante et positive.

6) LES FORMES ASSOCIÉES

Certaines formes associées méritent une place particulière. Nous ne voulons pas parler des hypothyroïdes associées à l'artériosclérose et à l'hypertension, ni des formes avec anémie que nous avons déjà eu l'occasion de passer en revue, mais plutôt des formes dont l'association posent quelquefois de délicats et graves problèmes thérapeutiques.

a) L'ASSOCIATION AU DIABÈTE.

Le diabète peut être soit l'élément primaire, soit l'élément secondaire. La surveillance du traitement doit être attentive car l'action thyroïdienne peut aggraver les troubles du métabolisme des hydrates de carbone ou même révéler un diabète latent. J. CHABOT et F. GOEMARE ont cherché un lien physio-

pathologique entre les deux affections, il y aurait lieu d'incriminer une insuffisance hypophysaire, des troubles hypothalamiques ou des affections virales.

b) LES FORMES AVEC INSUFFISANCE CORTICO-SURRÉNALE.

L'influence de l'insuffisance thyroïdienne sur l'activité cortico-surrénale a été établie, grâce aux progrès des méthodes d'explorations biologiques. L'insuffisance cortico-surrénale myxœdémateuse paraît même être une complication relativement fréquente. Étudiée par DE GENNES, BRICAIRE et TOURNEUR elle se trouve rattachée à la diminution de la sensibilité de la surrénale à l'A.C.T.H. que provoque la carence thyroïdienne. L'atrophie cortico-surrénale tend à se développer au cours de l'insuffisance thyroïdienne ; les signes cliniques seront variables selon l'importance des lésions d'atrophie régressive ou de sclérose. On a décrit des formes latentes qui sont les plus fréquentes et bénignes, mais malgré l'absence de traduction clinique elles risquent de donner lieu à des accidents de déficience aiguë.

Les formes addisonniennes sont plus rares et les signes de déficit de la cortico-surrénale masquent souvent la symptomatologie proprement myxœdémateuse ; elles seront soupçonnées chez l'addisonien réagissant imparfaitement à la corticothérapie.

Les formes aiguës sont dramatiques et éclatent brutalement de façon spontanée ou à l'occasion d'un épisode infectieux, d'un traumatisme ou d'une agression quelconque. Elles traduisent la faillite des sécrétions cortico-surrénales et reproduisent le tableau clinique de la grande insuffisance cortico-surrénale aiguë.

Elles surviennent surtout au cours du coma myxœdémateux lui donnant ainsi une forme très particulière.

c) LES FORMES ASSOCIÉES A UNE INSUFFISANCE CORTICO-SURRÉNALE ET A UNE INVOLUTION OVARIENNE.

Elle se traduisent par le tableau clinique précédemment décrit et s'accompagnent d'un arrêt des règles réalisant un syndrome complexe d'insuffisance polyendocrinienne.

d) L'ASSOCIATION MYXŒDÈME-LITHIASE BILIAIRE.

Cette forme clinique a été soulignée par J. WARTER et J. P. WEIL. Il semble que l'insuffisance thyroïdienne fasse le

lit de la lithiase à la faveur de l'atonie vésiculaire ou par le relais de l'hypercholestérolémie.

e) HYPOTHYROIDIE ET NÉPHROSE LIPOÏDIQUE.

L'hypothèse étiologique faisant jouer un rôle à la thyroïde dans l'apparition de la néphrose lipoïdique a été abandonnée. Il existe cependant des cas d'association d'hypothyroïdie et de néphrose récemment signalés par plusieurs auteurs et il semble qu'il s'agisse là plus que d'une simple coïncidence.

IV). — LES INSUFFISANCES THYROIDIENNES FRUSTES
ET LES ETATS HYPOMETABOLIQUES

Le grand syndrome classique du myxœdème de l'adulte ne résume pas toute l'hypothyroïdie. On a pu décrire abusivement, dans le passé, des formes frustes du myxœdème, mais il n'en reste pas moins vrai, que beaucoup de sujets présentent des formes dégradées et que le diagnostic ne peut être établi, que par l'épreuve biologique et thérapeutique.

L'infiltration myxœdémateuse des téguments est le symptôme qui fait défaut le plus souvent. Le sujet présente un léger embonpoint, son visage est pâle et cireux, le front est couvert de rides, la pilosité est raréfiée et pendant longtemps on a considéré la disparition de la queue du sourcil comme un signe fidèle. A peine observe-t-on dans ces cas un ralentissement intellectuel et une diminution de l'activité sexuelle. Chez la femme au voisinage de la ménopause, il existe de la fatigabilité, de la dyspnée d'effort et de la frilosité ; des douleurs articulaires, une modification de la voix et une certaine augmentation pondérale peuvent donner l'éveil surtout si l'activité du sujet est ralentie.

Le métabolisme de base est subnormal, cependant HILLEMANN a insisté sur la chute du métabolisme basal au-dessous de -15 % et sur une élévation du cholestérol sanguin au-dessus de 2,50 g, que l'on retrouve dans certaines affections digestives telles que la cholélithiase, le mégacolon et le dolichocolon fonctionnels ainsi que dans la hernie diaphragmatique. L'épreuve du traitement confirme le diagnostic si les résultats obtenus sont indiscutables et rapides. Le test du carotène

se montrerait plus sensible pour déceler ces petites insuffisances thyroïdiennes que l'épreuve du métabolisme basal.

Au delà de ces limites l'identité des petites insuffisances thyroïdiennes devient incertaine. THIBERGE (1898) et HERTOGHE (1899) avaient ouvert le chapitre très vaste et Léopold LEVI et H. DE ROTSCILD ont individualisé un ensemble de signes vagues rattachés empiriquement à une insuffisance thyroïdienne à minima. Tels sont les signes de cyanose des extrémités, les engelures, le syndrome de RAYNAUD, le trophœdème des jambes, la rareté des phanères avec sécheresse ou ichtyose de la peau, le gonflement des paupières, le signe de la queue du sourcil, la canitie précoce. Il peut exister aussi une hypotension, un syndrome dépressif, de la constipation et des troubles cardiovasculaires. A ces signes plus ou moins disparates viennent s'ajouter l'asthénie matinale et le rhumatisme chronique. Le seul critère est le traitement ; les bons résultats sont fréquents, mais il ne faut pas perdre de vue que la thyroxine à une action énergisante et qu'il serait imprudent de tenir pour insuffisance thyroïdienne des états ne s'accompagnant pas d'un abaissement franc du métabolisme basal.

— W. MC JEFFERIES et collaborateurs ont analysé le cadre particulier des frontières de l'insuffisance thyroïdienne. La fonction hormonale n'apparaît pas grossièrement défailante mais il existe pourtant une capacité thyroïdienne insuffisante. Le taux de l'iode protéique et le taux de fixation de l'iode radioactif sont normaux mais l'épreuve de la stimulation à la thyrostimuline est capable d'objectiver l'insuffisance de la réserve thyroïdienne. Après injection de T.S.H. on peut obtenir deux types d'anomalies de réponse ; soit absence d'élévation du taux de fixation de l'iode protéique avec réponse normale à la fixation de l'iode marqué soit au contraire absence d'élévation du taux de fixation de l'iode radioactif avec pourtant élévation de l'iode protéique. Ces particularités sont surtout rencontrées non seulement après traitement à l'iode radioactif ou après thyroïdectomie subtotala mais aussi lors de certaines affections thyroïdiennes. Il existe donc un fait physiologique fondamental qui est le non-parallélisme obligatoire entre la fonction de fixation de l'iode par le corps thyroïde et la capacité de la glande à libérer l'hormone ; un taux de fixation normal n'implique pas forcément une capacité sécrétoire normale.

— Ces dernières années des auteurs américains ont voulu

faire des états hypométaboliques une véritable entité clinique. L'observation princeps de THOMSON et THOMSON en 1928 sur des affections caractérisées par un métabolisme basal abaissé sans myxœdème a été reprise par WATSON en 1954. Il existerait entre les individus normaux et hypothyroïdiens véritables tout un groupe intermédiaire de malades entrant dans le cadre des états hypométaboliques euthyroïdiens. Le symptôme le plus caractéristique de l'affection est la fatigue matinale succédant, en règle, à un sommeil profond. La fatigue s'estompe progressivement dans le courant de la journée et le malade est dans d'excellentes dispositions le soir au coucher. L'insuffisance métabolique doit être dépistée sous le masque de perturbations du cycle menstruel chez la femme, d'une impuissance sexuelle chez l'homme ; constipation, frilosité, fragilité phanérienne et sécheresse de la peau se retrouvent dans les deux sexes. En 1955 KURLAND et coll. ont retrouvé toute la gamme des symptômes cliniques décrits par WATSON. Ils ont surtout insisté sur la dissociation qui existe avant tout traitement entre la diminution du métabolisme de base abaissé aux alentours de -20 et une fonction thyroïdienne normale en ce qui concerne le taux de l'iode protéique, la fixation de l'iode radioactif ou de dosage du cholestérol sanguin. Une discordance dans les résultats thérapeutiques surgissait toutefois car KURLAND n'a pas retrouvé les heureux effets de l'extrait thyroïdien employé par WATSON et les résultats souvent spectaculaire obtenus le furent grâce à l'administration orale de L. tri-iodothyronine. Pour KURLAND la baisse du métabolisme de base dans les états hypométaboliques serait le résultat d'un trouble du métabolisme périphérique de la thyroxine, expliquant une déficience en tri-iodothyronine. A l'appui de cette hypothèse KURLAND cite l'efficacité de l'association tri-iodothyronine-thyroxine, ou bien de la thyroxine absorbée immédiatement après une dose de tri-iodothyronine.

En 1956, TITTLE confirme l'efficacité de la tri-iodothyronine chez des malades qui avaient été traités pendant plusieurs mois sans aucun résultats appréciable par l'extrait thyroïdien. L'année suivante HELM publie un travail intéressant dans lequel il écrit que l'insuffisance métabolique n'est pas à proprement parler un syndrome défini bien que la L. tri-iodothyronine agisse de façon assez remarquable et rapide. La même année FIELDS traite une série d'enfants atteints d'insuffisance métabolique et obtient une réponse favorable cons-

tante à l'hormonothérapie précitée et selon cet auteur la rapidité d'action peut servir de test de diagnostic.

Cependant les conceptions américaines n'ont pas toujours été admises. Dès 1956 un article du *British Medical Journal* met en doute la valeur diagnostique du traitement.

GOOLDEN, en 1957, écrit dans le même journal qu'il semble n'exister aucune différence entre ce nouveau syndrome et une hypothyroïde fruste. L'auteur anglais insiste sur l'abaissement du métabolisme de base, qui constitue le test le plus sensible et peut être la seule preuve de l'hypothyroïdie.

En France, peu de travaux ont été consacrés à l'état hypométabolique, mise à part l'étude de BOULET, MIROUZE et BARJON en novembre 1957.

Ceci semble dû, en partie, au fait que les médecins français disposent, non pas de L. tri-iodothyronine mais de D. L. tri-iodothyronine, dont l'activité est moitié moindre.

En face d'un état hypométabolique il apparaît donc que l'on ne puisse parler d'une nouvelle entité clinique autonome. Celui-ci rentrerait plutôt dans le cadre des petites insuffisances thyroïdiennes frustes et il n'y aurait qu'une différence de degré mais non de nature entre le myxœdème et l'hypométabolisme. Il reste cependant que la L. tri-iodothyronine a une action constante et indiscutable et qu'elle agit là où l'extrait thyroïdien n'avait abouti qu'à un échec. A ce sujet les statistiques sont impressionnantes et l'on ne peut que conclure à la spécificité thérapeutique de la tri-iodothyronine dans les états hypométaboliques.

V. — LE MYXŒDEME HYPOPHYSAIRE .

Le myxœdème hypophysaire est connu depuis l'observation anatomo-clinique princeps de SAINTON et RATHERY en 1908. Il s'agit d'une insuffisance thyroïdienne provoquée par un défaut de sécrétion thyroïdienne.

Depuis les travaux cliniques de PLUMMER (1921), de SHEEHAN et SUMMERS (1949), de BASTÉNIE (1951), de J. MAHAUX (1952), on sait que les altérations hypophysaires responsables comprennent l'atrophie ou la sclérose de l'hypophyse (maladie de SIMMONDS), l'atrophie hypophysaire du post-partum (syndrome de SHEEHAN) et toutes les tumeurs hypophysaires (adénomes

chromophobes, cranio-pharyngiomes, adénomes éosinophiles épuisés et gliomes).

Contrairement au myxœdème primaire ce myxœdème s'observe principalement chez l'adulte jeune. Il ne constitue qu'une des composantes d'un syndrome diffus décrit sous le nom de panhypopituitarisme. Son caractère essentiel est avant tout lié à l'absence quasi totale de signes de myxœdème cutané et d'après PLUMMER le diagnostic d'hypothyroïdie primitive doit être mis en doute chaque fois qu'un métabolisme de base inférieur à -20 % ne s'accompagne pas d'une certaine infiltration myxœdémateuse. En dehors de l'abaissement du métabolisme, l'éosinophilie est habituelle et constante, dépassant 5 %, et semble devoir être attribuée à un déficit de la corticotimuline par insuffisance surrénale relative. La glycémie est toujours basse et l'épreuve d'hypoglycémie insulinique doit être réalisée avec la plus grande prudence, la dose d'insuline employée étant la moitié de la dose habituellement utilisée. Selon Lucien DE GENNES cette épreuve est le seul signe caractéristique de la maladie de SIMMONDS.

L'excrétion des 17-cétostéroïdes urinaires est fortement diminuée (jusqu'à 0,7 mg chez la femme et jusqu'à 2,3 mg chez l'homme) et témoignent de l'insuffisance de la corticotrophine hypophysaire. Le taux des 17-cétostéroïdes urinaires se relève très rapidement sous l'action des traitements par les extraits anté-hypophysaires actifs.

Mais le meilleur test de l'existence du myxœdème hypophysaire est fourni par les épreuves de fixation de l'iode radioactif.

Au départ la fixation est faible mais il est aisé de l'accroître dans des proportions importantes par l'administration de thyroestimuline, qui reste absolument inefficace en cas d'insuffisance thyroïdienne primitive.

Du point de vue thérapeutique, étant donné que le déficit hormonal touche toutes les pièces endocriniennes périphériques, il y aura lieu d'être d'une extrême prudence dans le maniement de la thyroxine et de l'extrait thyroïdien.

L'opothérapie thyroïdienne peut en effet déclencher des accidents graves de collapsus qui sont dus à l'insuffisance cortico-surrénale associée. Le traitement comportera tout d'abord une correction de l'insuffisance surrénale par la cortisone ou l'hydrocortisone qui sera complétée par une hor-

monothérapie génitale, testostérone dans les deux sexes, œstradiol et progestérone chez la femme.

L'extrait thyroïdien sera donné à des doses très faibles, au début 0,02 à 0,04 g, que l'on augmentera très lentement, la dose d'entretien n'excédant jamais 0,10 g.

L'administration de la thyroostimuline, malgré son caractère logique, nécessite un traitement quotidien et coûteux ; d'autre part, l'effet de l'hormone s'épuise rapidement et en pratique hydrocortisone et extrait thyroïdien suffiront à corriger les panhypopituitarismes les plus sévères.

Les doses de corticoïdes seront augmentées considérablement au cours des accidents intercurrents générateurs de « stress » maladies infectieuses, intoxications même minimes, traumatismes ou interventions chirurgicales.

Le myxœdème thérapeutique

Le myxœdème thérapeutique désigne des états d'insuffisance thyroïdienne provoqués par l'emploi d'une thérapeutique, que celle-ci ait eu pour but de traiter une affection thyroïdienne, ou pour tout autre raison. Pour se développer ce myxœdème nécessite une débilité thyroïdienne préexistante et se présente le plus souvent sous une forme fruste. Les signes cliniques sont généralement estompés ; il existe cependant une infiltration du visage, de la bradycardie, une voix un peu rauque et de la frilosité. Le ralentissement des activités psychiques et physiques s'accompagnent d'une chute de métabolisme et d'une élévation du cholestérol sanguin. Quand son apparition survient au cours du traitement d'une maladie de Basedow le myxœdème thérapeutique s'accompagne d'une émergence des signes hyperthyroïdismiques avec exophtalmie œdémateuse.

Du point de vue étiologique on distingue des myxœdèmes post-opératoires, radiothérapiques et chimiothérapiques.

I. — LE MYXŒDEME POST-OPERATOIRE.

Si le grand myxœdème post-opératoire décrit par J. L. et A. REVERDIN en 1883 est devenu rarissime, depuis l'abandon de la thyroïdectomie totale, il existe cependant bon nombre de formes frustes, après thyroïdectomie subtotale. Le myxœdème post-opératoire atténué s'observe surtout chez les sujets opérés pour une thyroïdite chronique ou pour un goître endémique et chez ceux qui ont été préalablement irradiés. Son apparition a lieu au cours de la première année ; il est parfois définitif mais le plus souvent tout rentre dans l'ordre en douze à dix-huit mois après traitement. Il semble que le tissu thyroïdien laissé en place soit capable de récupération fonction-

nelle comme en témoigne parfois l'apparition d'un nodule thyroïdien sous la cicatrice.

II. — LE MYXŒDEME RADIOTHERAPIQUE

Le myxœdème après irradiation de la thyroïde ne s'observe plus de nos jours depuis l'abandon de la radiothérapie thyroïdienne dans le traitement de la maladie de Basedow.

Actuellement c'est l'iode radioactif qui est responsable de certains myxœdèmes depuis qu'il est utilisé comme moyen thérapeutique. Sa fréquence d'apparition se situerait entre 5 % (TUBIANA) et 16 % pour H. P. KLOTZ.

L'importance de la dose administrée ne semble pas toujours décisive et l'on a vu apparaître le myxœdème avec une dose unique de 6 mc (H. P. KLOTZ). Les progrès techniques doivent logiquement en abaisser dans l'avenir le pourcentage d'apparition ; le calcul du rendement biologique de Gilbert DREYFUS permet d'ailleurs dans une certaine mesure d'améliorer la statistique.

Les signes cliniques sont fréquemment précédés de l'apparition de crampes musculaires, véritable signe d'alarme ; ils surviennent trois mois après le traitement, et régressent dans près de 75 % des cas en un an sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne ou même spontanément.

III. — LE MYXŒDEME CHIMIOTHERAPIQUE

Il constitue une acquisition plus récente et se trouve lié à l'extension des médicaments chimiques. Contrairement au myxœdème observé après thyroïdectomie ou traitement par l'iode radioactif, il résulte simplement qu'une inhibition de la synthèse thyroïdienne, ce qui explique son caractère transitoire et sa disparition après l'arrêt du médicament responsable.

1) LES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE :

Ils peuvent tous être incriminés, qu'il s'agisse de l'aminothiiazol, des dérivés du thiouracile, du mercaptan et même du perchlorate de potassium. L'accident survient habituel-

lement au cours d'une maladie de Basedow et l'apparition du myxœdème offre un contraste frappant avec l'accentuation des signes reflétant l'hypersecrétion thyroïdienne. Les signes oculaires s'aggravent, le goître devient soufflant, le cholestérol sanguin s'élève en flèche. La suppression de l'A.T.S. et un appoint thyroïdien sont nécessaires pour éviter des accidents graves.

Le myxœdème peut survenir aussi après traitement intempestif d'un goître simple. Marcel PERRAULT a observé des cas de myxœdème par intoxication professionnelle au cours de la manipulation prolongée de benzyl-thiouracile.

2) L'IODE :

Parfois, on peut incriminer la solution de Lugol, administrée à doses fortes et prolongées, mais cette éventualité est assez rare. Il est remarquable, que le myxœdème ne s'observe jamais dans la maladie de Basedow, traitée par l'iode, car l'hyperthyroïdie dépasse les possibilités d'inhibition de la thérapeutique iodée.

Plus souvent les huiles iodées seront en cause et leur action a été étudiée par M. LEHELLE et M^{me} F. TROISIER. Leur responsabilité doit toujours être recherchée en présence d'un myxœdème de l'adulte. On ne sait si l'effet pathogène doit être attribué à l'iode seul ou en partie à l'huile d'œillet qui lui sert de support. L'insuffisance thyroïdienne apparaît le plus souvent tardivement et est volontiers persistante, voire même définitive contrairement aux autres myxœdèmes chimiothérapeutiques.

3) LES HYDANTOÏNES SOUFFRÉES.

Au cours du traitement anti-comitial ; l'ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE chez les tuberculeux sont susceptibles de déterminer des myxœdèmes toujours réversibles.

4) LES SULFAMIDES ET LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS.

Le rôle des sulfamides paraîtrait négligeable si la découverte des propriétés hypoglycémiantes de certains sulfamides n'avait bouleversé la thérapeutique du diabète de la cinquantaine et favorisé l'éclosion de nouveaux myxœdèmes. H. MAMOU a rapporté une observation de myxœdème survenu au cours du traitement par les sulfamides antidiabétiques et rapproche ses

constatations cliniques du pouvoir qu'ont ces sulfamides de réduire le taux de fixation thyroïdienne de l'iode radioactif. Il y aurait lieu de suivre attentivement la valeur de l'augmentation du cholestérol sanguin chez tout diabétique soumis à un tel traitement.

5) D'autres produits qu'il convient simplement d'énumérer sont susceptibles de faire apparaître le myxœdème. Ce sont : les CYANURES, le THIOCYANATE DE POTASSIUM, la RÉSORCINE, la THIOURÉE, la PHÉNYLBUTAZONE et les SELS DE COLBAT.

Les goîtres myxœdémateux

Les goîtres myxœdémateux se trouvent en opposition avec les myxœdèmes à tendance athyrécósique et l'inhibition fonctionnelle de la glande contraste avec l'augmentation de ses dimensions. Le terme de goître myxœdémateux, consacré, par l'usage, n'est pas toujours des plus heureux et l'on devrait parler plus justement de goître avec hypothyroïdisme, le goître myxœdémateux ne représentant qu'une forme extrême. Les goîtres myxœdémateux, d'origine médicamenteuse, ne nous retiendrons pas, car ils ont été décrits dans un précédent chapitre. Nous insisterons seulement sur le goître myxœdémateux banal, forme hypothyroïdienne du goître endémique ou sporadique, sur le type goîtreux du crétinisme, le myxœdème des thyroïdites de RIEDEL, d'HASHIMOTO et de DE QUERVAIN.

I. — LE GOITRE MYXŒDEMA TEUX BANAL

Il est relativement fréquent, dans les régions montagneuses de l'Europe, de l'Asie et du Nouveau Monde et constitue le goître colloïde endémique. La déficience en iode ne présente qu'une importance relative et diverses substances goïtrigènes sont susceptibles de provoquer, même en l'absence d'une pénurie d'iode, l'apparition d'un goître analogue au goître endémique banal. Il a été observé, en Pologne, des goîtres provoqués par la consommation excessive de choux, et le rôle des fèves de soja est bien connu dans la genèse du goître endémique des coréens.

Dans les premiers stades de son développement, le goître est mou, lisse et riche en colloïde ; par la suite, au fur et à mesure que le sujet avance en âge, sa surface devient bosselée et irrégulière, par formation de nodules colloïdes et apparition de follicules néoformés.

Le tissu péri-nodulaire est le siège d'une fibrose exhubérante et le parenchyme fonctionnel, de plus en plus à l'étroit, ne suffit plus à sa tâche. L'état de déficience endocrinienne qui en résulte est susceptible d'atteindre tous les degrés de l'hypothyroïdie. A noter, que l'évolution ne se fait pas toujours vers l'hypothyroïdie et qu'il peut y avoir simplement une augmentation considérable du volume de la glande, entraînant des accidents de compression, le sujet étant porteur d'un goître, mais non d'une véritable maladie.

D'autres fois, l'évolution se fera dans le sens d'une suractivité fonctionnelle, par hyperplasie de certains nodules, le goître se basedowifie et le sujet devient hyperthyroïdien.

Au cours du goître myxœdémateux qui, seul, nous intéresse, les signes cliniques d'hypofonctionnement thyroïdien s'accompagnent de signes biologiques. Le métabolisme de base s'abaisse progressivement et représente le premier indice du déficit fonctionnel de la thyroïde. Le taux de l'iode protéique, normal au départ, chute au fur et à mesure que s'affirme l'état myxœdémateux. Le test de l'iode radioactif donne des résultats contradictoires et difficile à interpréter : fixation de l'iode, augmentée au stade d'hypothyroïdisme léger, pouvant s'interpréter comme le témoignage de l'état carentiel dans lequel se trouve le goîtreux. La captation iodée abondante n'est cependant pas suivie d'une élévation correspondante de l'iode protéique du sérum, particularité qui semble indiquer que la carence iodée a provoqué à la longue, par suite d'un épuisement progressif de la glande, une diminution de sa capacité fonctionnelle.

II. — LE MYXŒDEME GOITREUX DU CRETINISME

Du point de vue clinique, il n'existe, entre le crétinisme goîtreux et le crétinisme athyréosique, qu'une différence symptomatologique quantitative. Chez le crétin goîtreux, la déchéance organique et mentale est généralement moins complète que chez le crétin athyréosique. Le développement du goître n'est pas très précoce et survient dans la règle avant la puberté; il suit l'évolution du goître endémique banal et peut être le siège de manifestations inflammatoires ou d'une évolution maligne. Les tests de laboratoire donnent des résultats en partie superposables à ceux enregistrés chez les porteurs de goître

myxœdémateux sans crétinisme : métabolisme fortement abaissé, taux de l'iode protéique ne dépassant guère 4 microgrammes pour 100 cm³. Quant au test de l'iode radio-actif, il met en évidence une fixation souvent normale, et parfois considérablement augmentée, alors qu'elle est pratiquement nulle chez le crétin athyréosique.

III. — LE MYXŒDEME DES THYROIDITES

Les thyroïdites chroniques sont susceptibles d'entraîner, au cours de leur évolution naturelle, des signes évidents de déficience thyroïdienne, pouvant aller jusqu'au complet myxœdème. La séméiologie des différents types de thyroïdite chronique n'est pas toujours nettement tranchée et il est parfois difficile de reconnaître les trois types l'un de l'autre.

1) LA THYROIDITE LIGNEUSE OU GOITRE DE RIEDEL

C'est une thyroïdite fibreuse extensive, qui s'observe surtout après la cinquantaine. Le goître se développe insidieusement et n'atteint généralement qu'un lobe ou un fragment de lobe, si bien qu'il ne se complique que très exceptionnellement de myxœdème, un nombre suffisant de follicules thyroïdiens se trouvant respectés.

2) LE GOITRE DE HASHIMOTO

Il est appelé aussi goître lymphadénoïdien et s'oppose au goître de Riedel, par sa morphologie microscopique caractérisée par une infiltration lymphocytaire diffuse de la glande. Il tend à envahir la totalité de l'organe de façon symétrique et la destruction plus ou moins complète du parenchyme sécréteur se traduit par un état hypothyroïdien sévère.

Les examens de laboratoire montrent une élévation transitoire du métabolisme basal, ainsi qu'une certaine avidité de la glande comme en témoigne le test de l'iode radio-actif, mais métabolisme et fixation thyroïdienne de l'iode ne tardent pas à s'abaisser.

Du point de vue physio-pathologique, le goître de HASHIMOTO occupe une place intéressante du fait que ROITT et DONIACH ont montré qu'il s'agissait d'une maladie par auto-

immunisation. L'organisme se sensibilise à sa propre thyro-globuline et le sérum du malade atteint de goître lymphadénoïdien précipite en présence d'un extrait de glande thyroïde normale ou d'une solution de thyroéoglobuline. D'autre part, le sérum est caractérisé par sa haute teneur en globuline gamma.

3) LE GOITRE DE QUERVAIN

Encore appelé thyroïdite giganto-cellulaire, il ne se complique que rarement de symptômes de déficit glandulaire. L'affection ne dure en effet que quelques semaines, rarement plusieurs mois et se différencie des autres thyroïdites par son début brutal et fébrile. La maladie s'accompagne d'une tuméfaction douloureuse de la thyroïde, avec leucocytose et accélération de la vitesse de sédimentation globulaire. La guérison complète est de règle avec ou sans traitement. Au cours de l'affection, il peut y avoir une stimulation momentanée de la glande, se traduisant par une captation massive de l'iode radio-actif et par une élévation du métabolisme basal.

Les procédés d'exploration au cours des insuffisances thyroïdiennes

Dans la masse des perturbations métaboliques ou organiques, survenant au cours des insuffisances thyroïdiennes, il importe de faire un choix. Les méthodes d'exploration sont nombreuses, mais leur mise en application pratique n'est pas toujours facile. Il convient donc de distinguer :

- les épreuves d'exploration courante qui peuvent être utilisées dans la clinique journalière ;
- les épreuves plus complexes qui, malgré leur grande valeur ne présentent pour le médecin praticien qu'un intérêt théorique.

I. — LES EPREUVES D'EXPLORATION COURANTE

Elles sont représentées par la mesure du métabolisme de base et par le dosage du cholestérol sanguin.

1) LE MÉTABOLISME DE BASE

Il reste la méthode d'investigation la plus classique. Son intérêt est indiscutable, encore faut-il que sa mesure soit techniquement parfaite.

De nombreuses causes d'erreur peuvent entacher les résultats obtenus et une diminution du métabolisme basal peut être due à une fuite de l'appareil, à une erreur de technique, à une obésité qui perturbe le calcul de la surface corporelle ainsi qu'à des œdèmes sous-cutanés. Depuis plusieurs années, on préfère mesurer le métabolisme basal sous narcose, après administration de sédatifs, selon la technique de BARTELS introduite en France par AZERAD.

Cet artifice élimine la composante neurotonique, si souvent présente et trompeuse.

Mais il faut savoir qu'abaissement du M.B. et hypothyroïdie ne sont pas toujours synonymes, malgré un examen pratiqué à l'état crépusculaire ; on observe couramment un abaissement du métabolisme au cours de l'insuffisance surrénale, chez les castrés, après la ménopause, au cours des néoplasmes, des atrophies musculaires étendues, du jeûne ainsi que dans l'anorexie mentale.

Chez l'enfant, le métabolisme de base a perdu actuellement la place importante qu'il tenait autrefois, en raison des difficultés techniques rencontrées et des variabilités énormes à cet âge. Chez l'adulte, par contre, il conserve toute sa valeur, quand il est bien fait et que se trouvent éliminées les causes d'erreurs. On doit exiger un abaissement du métabolisme crépusculaire au-dessous de — 10 %.

2) LE CHOLESTÉROL SANGUIN

Il offre un moyen d'investigation très utile. Il est constamment augmenté au cours des hypothyroïdies, mais son chiffre doit être interprété en fonction de l'âge. Les résultats varient, d'autre part, suivant le groupe ethnique et social où s'est développé l'individu. Classiquement, il existe une hypercholestérolémie en cas d'insuffisance thyroïdienne primitive, alors que le cholestérol est normal ou paradoxalement abaissé en cas d'étiologie hypophysaire. Mais cette règle est sujette à de nombreuses exceptions. Si, chez le nourrisson, le dosage du cholestérol sanguin est sujet à caution, du fait de ses variations extrêmes à cet âge, il semble qu'au delà de deux ans, son élévation persistante au-dessus de 3 g, soit aussi évocatrice qu'au cours de l'hypothyroïdie acquise de l'adulte.

De toutes façons, d'après ZARA, le chiffre du cholestérol sanguin reste l'un des meilleurs signes, sinon le meilleur moyen, de suivre l'évolution d'un myxoédème traité. WILKINS, de son côté, pense que la diminution du cholestérol sanguin, sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne et sa réascension à l'arrêt du traitement, sont le meilleur argument diagnostique du myxoédème, tout au moins chez l'enfant.

3) LE DOSAGE DU CAROTÈNE DANS LE SÉRUM SANGUIN

Il mérite un intérêt particulier. Pour L. de GENNES, ce test simple et pratique est aussi fidèle, dans ses résultats, que le

métabolisme basal. Le sérum sanguin est mis en présence d'une quantité égale d'alcool et d'éther ; après centrifugation, le liquide qui surnage se trouve plus ou moins coloré par le carotène. Il s'agit d'une méthode de colorimétrique, la couleur du liquide surnageant étant comparée à celle de divers tubes colorés au bichromate de potassium. Dans les hypothyroïdies, il existe une hypercaroténémie et la réaction se trouve immédiatement modifiée par l'administration de thyroxine ou d'extraits thyroïdiens.

II. — LES ÉPREUVES PLUS COMPLEXES

Elles sont représentées par le dosage de l'iode protéique et par l'exploration à l'iode marqué dit I 131.

1) LE DOSAGE DE L'IODE PROTÉIQUE

De technique difficile, il ne peut être effectué que dans des centres spécialisés. L'iodémie protéique cherche à mesurer le taux de l'iode thyroxinique hormonal. Les résultats normaux se situent entre 4 à 8 γ pour 100 cm³ de plasma ; ils sont abaissés dans les hypothyroïdies, où l'iodémie est inférieure à 2 γ . Il paraît cependant plus logique de doser l'iode protéique dans la fraction butylosoluble du plasma, que dans le précipitat total. Des causes d'erreurs peuvent entacher les résultats : l'iodémie protéique se trouve augmentée lorsque l'organisme est saturé en iode, en particulier au cours de l'insuffisance rénale et elle est diminuée lorsqu'il existe des pertes urinaires de protéides comme dans la néphrose lipoïdique par exemple.

2) L'EXPLORATION A L'IODE MARQUÉ

Elle cherche à mesurer la captation par la glande thyroïde d'une dose déterminée d'iode radio-actif administrée au patient.

a) La courbe de non-fixation est la plus habituelle ; elle est plate et n'atteint pas 10 % ; cet aspect a un grand intérêt, si l'on a sûrement éliminé une cause d'erreur (liopiodol, antithyroïdiens). C'est le taux de fixation de la vingt-quatrième heure qui départage, le plus électivement, sujets normaux, et sujets hypothyroïdiens, alors que celui de la sixième heure différencie sujets normaux et sujets hyperthyroïdiens.

b) Parfois, la courbe de fixation peut être à la limite inférieure de la normale (entre 15 et 25 %) et devenir ainsi d'interprétation délicate. Si les autres épreuves sont en faveur d'une hypothyroïdie, il faudra rechercher une origine hypophysaire à l'aide d'épreuves dynamiques de stimulation par la T.S.H. et de freinage par la tri-iodothyronine à la dose de 50 à 75 γ . Dans ces conditions, l'origine hypophysaire est attestée par le relèvement de la courbe de fixation sous l'effet de la T.S.H. et sa non modification par la tri-iodothyronine.

C'est aussi, dans ce groupe, que se recrutent les états hypométaboliques. Dans ces cas, il y a contraste entre un métabolisme abaissé et une fixation et une iodémie normales. Le syndrome est caractérisé, d'autre part, par l'action spécifique de la tri-iodothyronine, alors que la thyroxine reste sans effet.

c) Rares sont les cas où il existe une fixation élevée de l'iode radio-actif. Il s'agit de thyréoses compensatrices, habituellement secondaires à une carence iodée ou à un trouble thyroïdien du métabolisme de l'iode, qui peut être congénital ou secondaire à l'absorption de substances antithyroïdiennes ou goitrigènes.

Le traitement des hypothyroïdies

Le traitement des hypothyroïdies est un des plus beaux succès dans l'histoire de l'opothérapie. Il s'agit d'un traitement purement médical qui sera poursuivi de manière ininterrompue puisqu'il est uniquement substitutif. Aux extraits totaux de glande thyroïde sont venus se joindre les hormones thyroïdiennes dont la voie avait été ouverte en 1927 lors de la synthèse de la thyroxine par HARRINGTON et BERGER. Les possibilités thérapeutiques du clinicien se sont donc trouvées agrandies et le choix de l'hormone dépend avant tout de l'âge du malade et des lésions viscérales rencontrées. Il importe donc, de bien connaître les différents composés hormonaux thyroïdiens, d'une part, pour en tirer les meilleurs résultats, et, d'autre part, pour éviter des incidents ou même des accidents sérieux qui surviendront, si l'on a méconnu certaines règles strictes de l'opothérapie thyroïdienne.

I. — LES MOYENS THERAPEUTIQUES

Au début de l'ère de l'opothérapie, la glande fraîche était prescrite *per os* à la dose d'un demi-lobe de glande thyroïde de mouton chez l'adulte et d'un quart de lobe chez l'enfant. Ce mode de prescription a été abandonné, et à l'heure actuelle, on utilise l'extrait thyroïdien, la thyroxine, la tri-iodothyronine et les protéines iodées.

1) L'EXTRAIT THYROÏDIEN

C'est le chef de file des composés hormonaux thyroïdiens. Il corrige tous les effets de la thyroïdectomie et beaucoup de cliniciens lui sont demeurés fidèles. Il ne s'agit pas, en réalité, d'un véritable extrait de corps thyroïde, mais de la totalité de la poudre que donne la dessiccation de la glande thyroïde à 0°.

Il existe des différences d'activité importante suivant l'origine des extraits et 0,10 g de poudre desséchée correspond à 0,50 g de glande fraîche. Les doses classiques vont de 0,05 g à 0,30 g et plus chez l'adulte. L'administration se fait par voie buccale et la dose utile sera recherchée par tâtonnements. Les solutions injectables contenant les principes actifs de 0,10 g de glande fraîche sont peu utilisées.

2) LA THYROXINE

C'est une poudre blanche, inodore, insipide, insoluble dans l'eau. La thyroxine synthétique est seule utilisée aujourd'hui. Elle se présente sous deux variétés : la thyroxine lévogyre ou L. Thyroxine, utilisée aux U.S.A. mais non commercialisée en France et la thyroxine racémique ou D.L. Thyroxine. Seule la D.L. Thyroxine est employée en France ; son action est moitié moindre de la Thyroxine lévogyre.

1 mg de Thyroxine correspond à 0,20 g d'extrait thyroïdien. Son action thérapeutique s'exerce surtout par voie parentérale et elle est beaucoup plus douteuse par voie orale, la thyroxine étant inhibée par les enzymes des muqueuses digestives.

Les signes d'intolérance sont les mêmes que ceux que donne l'extrait thyroïdien, mais ils surviennent de façon imprévisible et portent particulièrement sur l'intolérance cardiaque. Compte tenu de son irrégularité d'action par voie buccale, et des dangers encourus au cours du traitement des complications cardiaques, son emploi se trouve singulièrement limité à l'urgence que représente le coma myxoédémateux, la voie endoveineuse trouvant là sa véritable indication.

3) LA TRI-IODOTHYRONINE

C'est la dernière née dans l'arsenal thérapeutique du myxoédème. Isolée et synthétisée en 1952 (Roche et Pitt Rivers), elle possède une action métabolique beaucoup plus intense que celle de la thyroxine. Elle agit rapidement, aussi bien par voie buccale que par voie parentérale, le produit semblant plus vite utilisé par les cellules des tissus périphériques que la thyroxine. Elle peut donc légitimement prétendre remplacer la thyroxine, mais en pratique courante, l'efficacité de l'extrait thyroïdien est aussi constante, sinon plus, pour un prix très inférieur. 25 microgrammes de tri-iodothyronine correspondent à 0,05 d'extrait thyroïdien et les doses quotidiennes s'établissent entre 25 à 100 microgrammes.

Les signes de coronarite ou d'insuffisance cardiaque en limitent encore l'usage. Actuellement, toutefois, la T_3 sera préférée dans deux ordres d'états : les retards staturaux et les états hypo-métaboliques où son action est quasi spécifique.

4) LES PROTÉINES IODÉES

Elles sont d'origine naturelle ou synthétique.

a) LA THYROGLOBULINE.

C'est une protéine iodée naturelle extrait du corps thyroïde. On l'administre *per os* ou par voie parentérale, et 25 cg de la préparation, correspondent à 50 cg de poudre de corps thyroïde.

b) LES PROTÉINES IODÉES DE SYNTHÈSE.

Elles sont fabriquées par mise en présence *in vitro*, dans des conditions particulières, d'iode et d'une protéine riche en tyrosine ; caséine, protéine du sérum, soja, arachide donnent une protéine iodée dans laquelle l'analyse met en évidence des quantités non négligeables de di-iodotyrosine (3 à 6 %) et de thyroxine (0,7 à 2 %). Pour L. de GENNES et G. DELTOUR, les protéines artificiellement iodées sont plus douces d'action et moins toxiques du point de vue cardiaque et ont l'avantage d'éviter, chez les sujets sensibles, l'apparition des signes d'intolérance à la thyroxine. Elles sont à peu près aussi actives, à poids égal, que l'extrait thyroïdien et peuvent bénéficier de l'adjonction de brome.

II. — LA CONDUITE DU TRAITEMENT ET LES REGLES A OBSERVER

L'administration des composés hormonaux thyroïdiens est soumise aux lois générales de l'opothérapie thyroïdienne.

Quel que soit le produit utilisé il faut savoir :

a) QU'IL N'EXISTE PAS DE POSOLOGIE STANDARD.

Les doses doivent être proportionnelles aux effets à obtenir et la dose utile doit être recherchée par tâtonnements. Il y a là une question d'appréciation clinique, plus que d'évaluation

mathématique, basée sur le chiffre du métabolisme. Tout au plus peut-on retenir, à titre indicatif, que les besoins physiologiques d'un adulte normal sont environ de 0,06 g à 0,10 g par jour.

b) QUE LE SURDOSAGE THÉRAPEUTIQUE ET DES SIGNES D'INTOLÉRANCE PEUVENT SURVENIR.

Ces manifestations se rencontrent surtout lorsque la progression de la posologie a été trop rapidement ascendante. Nervosisme, insomnie, agitation sont suivis des symptômes d'hyperthyroïdie. Il existe alors des céphalées, des troubles digestifs à type d'anorexie, de vomissements et de diarrhée. L'amaigrissement est également un signe d'alarme, mais l'attention sera retenue surtout par la tachycardie, l'apparition de palpitations. Si le malade est particulièrement intolérant, des troubles beaucoup plus graves pourront apparaître, même avec des doses modérées de l'ordre de 1 à 2 centigrammes. Ils se traduisent par la survenue de crises d'angine de poitrine, compliquées parfois d'infarctus du myocarde.

c) QU'IL EST ABSOLUMENT NÉCESSAIRE DE SURVEILLER LE MYXŒDÉMATEUX SURTOUT AU DÉBUT DU TRAITEMENT.

La surveillance portera principalement sur la courbe du pouls et de la température, sur la pesée hebdomadaire ainsi que sur la mesure régulière de la tension artérielle. La mesure du métabolisme de base et le dosage du cholestérol sanguin seront réalisés une fois par mois. Il y aura lieu d'exiger le repos à la chambre, toutes les fois que l'on sera en présence d'un cas grave où des doses fortes seront nécessaires.

d) QUE LES DOSES D'EXTRAITS THYROÏDIENS SONT VARIABLES DANS LE TEMPS CHEZ UN MÊME SUJET.

L'équilibre thérapeutique du myxœdémateux se trouve en effet facilement compromis par l'effort musculaire, l'exposition au froid ou par une affection fébrile intercurrente. Le rôle du praticien sera donc de réajuster le traitement en fonction de ces diverses incidences.

III. — LES INDICATIONS.

1) DANS LE MYXŒDÈME ACQUIS DE L'ADULTE

On obtient toujours de très beaux résultats, si l'on se rappelle que les échecs ne sont dus qu'à des traitements timorés. Il ne faut pas reculer devant l'emploi de doses massives, dès que le diagnostic a été confirmé par un abaissement franc du métabolisme de base. On commencera par 20 à 30 cg par jour d'extrait thyroïdien et l'on augmentera de 5 à 10 cg la dose quotidienne chaque semaine. Les doses maxima peuvent être de l'ordre de 1 g. Le régime du malade visera à diminuer les graisses et les hydrates de carbone ainsi que les légumes et les fruits riches en substances antithyroïdiennes ; la ration de viande et de poisson sera augmentée.

En cas d'anémie, le malade recevra du fer et des extraits hépatiques et les troubles nerveux et intellectuels seront traités par une vitaminothérapie intensive B₁, B₆, à laquelle il sera utile d'ajouter de l'acide glutamique. Une opothérapie cortico-surrénale d'appoint se révélera souvent fort utile, étant donné la fréquence de l'atteinte cortico-surrénale dans le myxœdème.

Les résultats cliniques obtenus, le malade sera soumis à une cure de consolidation au cours de laquelle on peut diminuer les doses ; la dose d'entretien de l'ordre de 5 à 15 cg d'extrait thyroïdien par jour sera donnée de manière continue ou mieux trois semaines par mois (SAINTON).

2) DANS LE MYXŒDÈME CONGÉNITAL HABITUEL

Pour avoir la pleine efficacité, le traitement doit être précoce, continu et constamment adapté aux besoins physiologiques du moment.

a) CHEZ LE NOURRISSON.

WILKINS commence par 10 à 15 mg d'extrait thyroïdien donnés en une seule fois. Il augmente ensuite de 15 mg toutes les deux ou trois semaines, car en raison de l'accumulation de médicament, l'effet thérapeutique n'est pleinement atteint qu'au bout de vingt jours environ. La dose efficace se situe entre 6 et 12 cg chez un enfant au-dessous de deux ans. Les clichés, répétés tous les trois mois, permettront de suivre l'ap-

parition des points osseux et l'atténuation de la dysgénésie épiphysaire.

b) CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADOLESCENT.

Chez l'enfant, les doses se calculent à raison de 2 cg par année d'âge et par jour pour la période d'entraînement, de 3 cg à 6 cg pour la période d'entretien.

Un sujet atteint de myxœdème congénital, ne peut parvenir à l'âge adulte dans des conditions satisfaisantes, que s'il a été correctement traité depuis le sevrage jusqu'à la fin de son développement. De semestre en semestre, pendant au moins vingt ans, la dose d'extrait thyroïdien doit être constamment adaptée, sous le contrôle du poids, de la taille, des radiographies du squelette et de l'évolution intellectuelle. J. DECOURT a insisté notamment sur l'accroissement considérable des besoins en hormones thyroïdiennes au moment de l'adolescence.

3) DANS LE MYXŒDÈME CONGÉNITAL SECONDAIRE A UNE ENCÉPHALOPATHIE

L'opothérapie est indiquée et sera complétée par l'administration de pyridoxine qui agit dans une certaine mesure sur le tableau neurologique :

4) DANS LES RETARDS STATURAUX

LELONG et coll. ont utilisé, avec profit, la tri-iodothyronine, et à l'heure actuelle, son emploi, dans les retards de croissance d'origine thyroïdienne, paraît être unanimement admis.

5) LA CARDIO-THYRÉOSE

Elle n'est nullement améliorée par les toni-cardiaques ; par contre, l'opothérapie thyroïdienne agit de façon remarquable. La posologie sera progressivement croissante, étant donné le nombre d'accidents graves d'intolérance cardiaque. Il importe de souligner, encore une fois, la meilleure tolérance cardiovasculaire des protéines iodées, dont l'action est plus douce ; l'extrait thyroïdien semble agir de façon plus brutale en augmentant la vitesse circulatoire et le débit cardiaque et peut extérioriser une coronarite ou une insuffisance myocardique latente.

6) LES ETATS HYPOMÉTABOLIQUES

Leur aspect très particulier du point de vue biologique est complété par l'action quasi spécifique de la tri-iodo-thyronine chez des malades qui avaient été traités jusqu'alors sans succès par les extraits thyroïdiens.

7) LE COMA MYXŒDÉMATÉUX

C'est un traitement d'urgence qui comporte l'administration de thyroxine intra-veineuse à raison de 1/2 mg toutes les six heures et de trithyrone par voie intramusculaire. Les jours compensés par le réchauffement du malade, la perfusion de sérum glucosé avec néosynéphrine, noradrénaline et perfusion d'hydrocortisone. Il s'agit là du traitement de l'insuffisance surrénale aiguë.

8) LE MYXŒDÈME HYPOPHYSAIRE

Il est bien évident que le traitement chirurgical s'impose, s'il existe une étiologie tumorale ou si l'on constate les divers signes radiologiques et cytologiques d'une méningo-encéphalite enkystée. En dehors de ce cas, le traitement médical garde tous ses droits. L'opothérapie sera donnée à doses prudentes, car elle a pu déclencher des accidents nerveux accompagnés de troubles digestifs pouvant aller jusqu'au coma terminal. Elle devra être obligatoirement précédée d'une thérapeutique à visée surrénalienne, par la cortisone ou l'hydrocortisone, associée parfois à l'acétate de desoxycorticostérone. Le traitement pourra encore être complété par une hormonothérapie génitale, qui a le mérite de restituer à l'homme ses fonctions sexuelles et de provoquer chez la femme des cycles artificiels.

Conclusions

La physio-biochimie et la pathogénie des troubles de la fonction thyroïdienne sont actuellement bien connues.

Grâce aux moyens modernes d'exploration, le cadre de l'insuffisance thyroïdienne s'est trouvé singulièrement élargi.

Le laboratoire prend donc, désormais, une place prépondérante dans le diagnostic et la conduite du traitement des hypothyroïdies primitives ou secondaires. La clinique, cependant, n'a rien perdu de ses droits antérieurs ; elle seule, dans les cas douteux, permettra d'affirmer ou d'infirmer le trouble hormonal, aidée en cela par l'épreuve thérapeutique substitutive, quand les résultats obtenus seront acquis rapidement et de façon complète.

Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne acquise compte parmi l'un des plus beaux chapitres dans l'histoire de l'opothérapie.

Néanmoins le traitement médical a ses limites, surtout dans l'hypothyroïdie du nourrisson, associée à une encéphalopathie.

Il faudra aussi, quelquefois, faire appel à la neuro-chirurgie, lorsque dans un myxœdème hypophysaire on aura constaté des signes tumoraux ou la présence d'une méningo-encéphalite enkystée.

Les notions de l'endocrinologie moderne seront toujours présentes à l'esprit, les progrès faits dans ce domaine intégrant les hypothyroïdies dans un syndrome de déficit pluriglandulaire, qu'il importera de corriger au même titre que l'insuffisance thyroïdienne. La régulation, enfin, ne peut être conçue qu'avec la participation d'un couple diencephalo-hypophysaire, dont les troubles sont souvent à l'origine des symptômes rencontrés.

Vu, le Doyen :
BINET.

Vu, le Président :
JUSTIN-BESANÇON.

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
SARRAILH

Bibliographie

- ALBRIGHT (C.) et LARSON (F.C.). — Thyroid hormon transport. (*Year book of Endocrinology*, 1956-57, 37-41.)
- ALBEAUX-FERNET (M.). — Le traitement des hypothyroïdies. (*Revue du Praticien* tome VII, n° 29.)
- BERNHEIM (M.), BERGER (M.), UZAN (R.) et CHAMBON (J.). — Les causes du myxœdème congénital et l'aspect génétique des maladies thyroïdiennes. (*Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 76, p. 4104.)
- BERNHEIM (M.) et BERTRAND (J.). — Le myxœdème congénital. Etat actuel de la question. (*Revue du Praticien*, tome VII, n° 25.)
- BICKEL (G.). — Les goîtres myxœdémateux (*Revue du Praticien*, tome VII, n° 25.)
- BLOOMER (H.A.), KYLE (L.H.). — Myxœdema (*Arch. Int. Med.*, 1959, 2, 234.)
- BRICAIRE (H.) et MATHIEU de FOSSEY (B.). — Revue d'endocrinologie. (*Revue du Praticien*, tome VI, n° 20 ; tome VII, n° 18 ; tome VIII, n° 18 ; tome IX, n° 18 ; tome X, n° 18.)
- CHABOT (J.). — A propos des trois cas d'association d'une hypothyroïdie et d'un diabète. (*Gaz. Med. France*, 1959-2, IV, 669.)
- CHAPTAL (J.), PASSOUANT (P.), CADILHAC (J.) et CARLI (N.). — La souffrance cérébrale dans le myxœdème de l'enfant. Etude électro-encéphalographique. (*Presse Médicale*, 1956, 64, 96, p. 2257.)
- COTTET (J.), LAROCHE (C.) et VARAY (A.). — Thérapeutique médicale. (Editions Flammarion, pp. 708-712.)
- DAILEY (M.E.) et SKAHEN (J.R.). — Statistical Appraisal of serum Protein-Bound Iodine as test of thyroid function. (*New. Engl. J. Med.*, 1956, 254, pp. 907-909.)
- DECOURT (J.). — Sur le traitement du myxœdème (*Sem. Hôp. Paris*, 1958 22, pp. 1378-1380.)
- DECOURT (J.) et MICHARD (J.P.). — L'exploration dynamique de la thyroïde : épreuves de stimulation et de freinage. (*Progrès médical*, 24 octobre 1959.)
- DECOURT (J.) MICHARD (J.P.) et MORIN (P.). — Le retentissement pluriglandulaire de l'insuffisance thyroïdienne. (*Soc. Med. Hôp. Paris*, 1957, 16, 17, pp. 478-482.)
- DOWLING (J.T.), FREINKEL (N.) et INGBAR (S.H.). — Thyroxin binding by sera of pregnant women, newborn infants and women with spontaneous abortion. (*J. Clin. Invest.*, 1956, 35, pp. 1263-1276.)
- Effect of diethylstilboestrol on binding of thyroxin in serum. (*J. Clin. Endoc.*, 1956, 16, pp. 1497-1506.)

- DREYFUS (B.) et COMBRISSE (A.). — Anémie et maladies des glandes endocriniennes. (*Revue du Praticien*, tome X, n° 18.)
- DREYFUS (G.) et SEBAOUN (J.). — Les procédés d'exploration au cours de l'insuffisance thyroïdienne. (*Revue du Praticien*, tome VII, n° 29.)
- ERNOULD (H.J.). — Facteurs hormonaux dans les troubles de la croissance osseuse. L'hypothyroïdie congénitale : la face. (*Ann. d'endoc.*, 1955, 16, n° 2, 291-296.)
- GENNES (J.L. de), LAUDAT (Ph.), BAILLET (J.), BRICAIRE (H.) et DE GENNES (L.). — Etude de la dégradation de la thyroxine radio-active dans des différents états endocriniens. (*Ann. End.*, 1959, 20/4/466.)
- GENNES (L. de). — Maladies des glandes endocrines. (*Editions Flammarion*, pp. 708 à 712.)
- GOEMARE (F.), CLAEYS (R.) et PEREMANS (J.). — L'association diabète-hypothyroïdie. (*Presse médicale*, 1959, 22, 895.)
- HALMOSKY (M.), STEIN (M.), et FREEDBERG (A.S.). — New « in vitro » method for « up take » of labelled hormonal components by human erythrocytes. (*J. Clin. End.*, 1957, 17, 1332.)
- HELLMANN (L.), BRADLOW (H.L.), ZUMOFF (B.), FUKUSHIMA (D.K.) et GALLAGHER (T.H.). — Thyroid androgen interrelations and the hypocholesteremia effect of androstérone. (*J. Clin. End.*, 1959, 8, 936.)
- JEFFERIES (W.), KELLY (L.W.), LEVY (R.P.), COOPER (G.W.) et PROUTY (R.L.). — Significance of low thyroid Reserve (*J. Clin. End.*, 1956, 16, pp. 1438-1455.)
- KELLERSHON (C.), MARTIN (J.). — Sur la mise en évidence par l'I 131 de la fréquence des thyroïdes linguales dans le myxœdème. (*Acta Radiol.*, 1959, 51/2, 137.)
- KURLAND (G.S.), KROTKOV (M.V.), FREEDBERG (A.S.). — Oxygen consumption and thyroxin désiodination by human leucocytes (*J. Clin. End.*, 1960, I, 35.)
- LARSON (S.O.). — Anémia and Iron Metabolism in Hypothyroidism. (*Acta. Méd. Scand.*, 1957, 157, 5, pp. 349-363.)
- LAWSON (D.). — The free Achilles Reflex in hypothyroidism and hyperthyroidism. (*New Engl. J. Med.*, 1959, 16, 761.)
- LECHELLE (P.) et TROISIER (F.). — Observation d'un cas de myxœdème acquis de l'adulte consécutif à des injections intra-musculaires d'huile iodée. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, pp. 960-962, 2 juin 1950.)
- LEPRAT (J.). — Les anémies d'origine endocriniennes. (*Presse médicale*, 1957, 65, n° 37, pp. 871-874 et 1157, 65 n° 38 pp. 892-895.)
- LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.) et SCHOLLER (R.). — L'aspect cerclé des noyaux d'ossification chez l'enfant myxœdémateux. (*Sem. Hôp. Paris*, 22 mars 1955, 31, n° 19-2, p. 1077-1079.)
- LERMAN (J.). — Physiologic activity of l. tri-iodothyronine. (*J. of. Clin. Endoc.*, 13 nov-1953, pp. 1341-1346.)
- LERMAN (J.), PITT-RIVERS (R.). — Physiologic activity of tri-iodothyroacetic acid in human myxœdema. (*J. Clin. End.*, 1956, 16, II, p. 1470.)
- LINQUETTE (M.) et LATURAZE (J.). — Les hormones thyroïdiennes dans le sang. Leur nature, leur liaison, leur élimination (*Lille Médical*, tome IV, n° 4, avril 1959.)
- MAMOU (H.). — Myxœdème après traitement par les sulfamides antidiabétiques. (*Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33, 16, pp. 1044-1045.)

- OLMER (J.) et ERLANDE (G.). — Aspects cliniques et étiologiques de l'hypothyroïdie acquise de l'adulte. (*Revue du Praticien*, tome VII, n° 29.)
- OLMER (J.), ERLANDE (G.) et ABIGNOLI (E.). — Anémie par insuffisance thyroïdienne et anémie avec insuffisance thyroïdienne. (*Presse Médicale*, 1957, 65, 38, pp. 887-888.)
- PERRAULT (M.) et DRY (J.). — Données récentes sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes.
- PERRAULT (M.) et KLOTZ (B.). — Le myxœdème thérapeutique. (*Revue du Praticien*, tome VII, n° 29.)
- PONTE (C.). — Conduite à tenir devant un retard de croissance. (*Lille Médical*, tome V, numéro spécial 1960.)
- RECONT (L.). — An abnormality in thyroxin binding nephrosis. (*J. Clin. Invest.*, 1956, 35, p. 730.)
- ROCHE et MICHEL. — Nature et métabolisme des hormones thyroïdiennes. (*Biologie Médicale*, 45, octobre 1956.)
- ROITT (I.M.), DONIACH (D.), CAMPBELL (P.N.) et HUDSON (R.V.). — Auto-antibodies in Hashimoto's disease. (*The Lancet*, 2, pp. 820-821, 20 octobre 1956.)
- ROSS (G.T.), SCHOLZ (D.A.), LAMBERT (Ed. H.), GERACI (J.E.). — Severe uterine bleeding and regeneration skeletal muscle changes in Unrecognized myxœdema. (*Clin. End.* 1958 18/5, 492.)
- SCHWARTZ (J.), GEIGER (R.) et KEMPF (Y.). — Le métabolisme de base dans le sommeil. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1957, 33, 10, p. 586.)
- STANBURY (J.B.), QUERIDO (A.). — Genetic and environ mental factors in crétinism : a classification. (*J. Clin. End.*, 1956, 16, 11, p. 1522.)
- SWYNGEDAUF (J.), DOUET (P.). — L'iodémie protidique dans le bilan de l'activité thyroïdienne. (*Lille Médical*, nov. 60, tome V, n° 11.)
- SZENTAGOTHAÏ (J.) et MESS (B.). — Central régulation of thyrotropic pituitary : functional importance of nucleus medialis Habenulae. (*Wien Klin. Wochenschrift.*, 1958, 70, 258.)
- THIBAULT (Ph.). — Traitement du myxœdème de l'enfant. (*La Vie Médicale*, août 1959.)
— Diagnostic des insuffisances thyroïdiennes de l'enfant. (*La Vie Médicale*, octobre 1959.)
- TUBIANA (M.). — L'iode radio-actif et la thyroïde. (*Revue du Praticien*, tome VIII, n° 23.)
- TUBIANA (M.), BONNIOT (R.), GELLE (X.), DUTREIX (J.) et PIERQUIN (B.). — Résultats de 3.000 tests d'exploration fonctionnelle de la thyroïde par l'iode radio-actif. (*Presse médicale*, 1958, 66, 4, pp. 64-67.)
- WARTER (J.) et WEILL (J.P.). — Lithiase biliaire et hypothyroïdie. (*Schweiz. Med. Wschschr.*, 1957, 87, 5, pp. 101-105.)
- WILKINS (L.). — The diagnostic and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. (Charles C. Thomas, publisher. Springfield, Illinois, U.S.A.)

